

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

E. Bauereisen, Leipzig - R. Dittler, Marburg-L. - M.H. Fischer, Berlin-Dahlem - A. Jarisch
Innsbruck - L. Lendle, Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz -
H. Schaefer, Heidelberg - F. Scheminzy, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert,
Wien - E. Schütz, Münster/W. - H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main -

E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

110. Band · Heft 5/6



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin 1958

Inhalt

Aus den Physiologischen Instituten Greifswald und Leipzig

- Prof. Dr. E. Bauereisen, Dr. H. Drischel, Dr. H. Krug, Dr. U. Peiper und Dr. L. Schlicher, Die Stabilität des Blutdruckreglers unter Narkose und Ganglienblockade. Mit 5 Abbildungen 309

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster/W.

- Dr. G. Schmitt, Dr. V. Güth und Doz. Dr. W. Müller-Limmroth, Über die Wirkung von Digitalis und Strophanthin auf die Aktionspotentiale der Chemorezeptoren im Glomus caroticum der Katze. Mit 3 Abbildungen . . 316
- Doz. Dr. W. Müller-Limmroth, Dr. V. Güth und Dr. G. Schmitt, Das Flimmer-Elektroretinogramm des Frosches bei Ableitung aus verschiedenen Retinaschichten. Mit 3 Abbildungen 326

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Graz

- Dr. R. Pailer, Dr. E. Rossipal und Prof. Dr. R. Rigler, Zum Mechanismus der Inaktivierung von ACTH und β -MSH durch Ascorbinsäure 340

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Dr. H. Bader, Über die Reversibilität der plastischen Dehnung des glatten Muskels. Mit 4 Abbildungen 347

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien

- Prof. Dr. G. Schubert, Die Ovulation als Fermentreaktion 356

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Mainz

- Dr. O. Harth, Dr. G. Kleinhanß und Prof. Dr. Dr. H. Schriever, Über das Richtungshören, insbesondere den Pohl'schen Schlauchversuch. Mit 7 Abb. 358

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Innsbruck

- Prof. Dr. H. Schröcksnadel, Zur Aetiologie der auskultatorischen Lücke. Mit 4 Abbildungen 376

Aus dem Institut für animalische Physiologie der Universität Frankfurt a.M.

- Prof. Dr. K. Wezler und Dr. G. Schönbach, Aktivitätsformen der Gefäßmuskulatur. Mit 25 Abbildungen 388

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Prof. Dr. H. Reichel und Dr. A. Bleichert, Die Zeitkurve der Aktivierung beim Vorhof des Kaltblüters. Mit 4 Abbildungen 436

Aus der I. Universitäts-Frauenklinik München

- Dr. F. Zimmer, Dr. E. Kalhammer und Dr. P. Chiancone, Die Dehnbarkeit von Uterusmuskulatur in verschiedenen Funktionszuständen. Mit 5 Abb. 441

Aus dem Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund, 2. Physiologische Abteilung

- Dr. J. Stegemann, Beitrag zur Dynamik der Atmungsregelung bei leichter Muskularbeit. Mit 5 Abbildungen 449

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster/W.

- Doz. Dr. W. Müller-Limmroth, Dr. D. Berges und Dr. H. Löher, Die Wirkung des Heleniens und des Vitamins A auf den primären Sehvorang. I. Mitteilung: Eine elektroretinographische Untersuchung zur Frage nach dem Angriffsort des Heleniens und des Vitamins A. Mit 5 Abbildungen 457

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg/Br.

- Doz. Dr. G. Grupp und Dr. K. Heyn, Der Wärmeverlust über die Oberfläche der Niere 476

Aus den Physiologischen Instituten Greifswald und Leipzig

Die Stabilität des Blutdruckreglers unter Narkose und Ganglienblockade*

Von E. Bauereisen, H. Drischel, H. Krug, U. Peiper und L. Schlicher

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 8. Juli 1958

Die Betrachtung biologischer Regulationseinrichtungen unter dem Gesichtspunkt technischer Reglermechanismen wurde vor allem von *R. Wagner* durchgeführt. Die aus der Technik bekannten und in der mathematischen Theorie der selbsttätigen Regelung zusammengefaßten Gesetzmäßigkeiten gestatten Voraussagen über das Verhalten der Regelgröße, wenn die dynamische Stabilität des Reglers verändert wird. Aus dem Verhalten der Regelgröße kann auf die dynamische Stabilität geschlossen werden.

Regelkreise sind schwingungsfähige Gebilde, die gut oder schlecht gedämpft sein können. Bei verminderter Dämpfung treten nach einem Anstoß Schwingungen auf, die rascher oder langsamer abklingen. Die Dämpfung Null bedingt eine gleichbleibende Dauerschwingung (Stabilitätsgrenze); negative Dämpfung hat ein Aufklingen des Schwingungsverhaltens zur Folge (Instabilität) und macht das System als Regelsystem unbrauchbar.

Verminderung der dynamischen Stabilität tritt auf bei: 1. Verlängerung der Umlaufzeit, welche ein Regelbefehl für den ganzen Kreis benötigt. Diese setzt sich zusammen aus der Totzeit bzw. Anlaufzeit der Regelstrecke und der Verzugszeit im Regler (Latenzzeiten, Nervenleitungsgeschwindigkeiten, Synapsenverzögerung). 2. Verringerung der Empfindlichkeit der Fühler (Rezeptoren) oder Stellglieder. 3. Verminderung des stabilisierenden Differentialquotienteneinflusses der Meßgröße, sofern der Regler als Vorfühlregler aufgebaut ist. 4. Verminderung des stabilisierenden Einflusses von Rückführungen. 5. extremer Verschiebung des Arbeitspunktes des Reglers, z. B. durch Sollwertverlagerung oder zu große Störungen. Dabei ändern sich die bestimmenden Koeffizienten des

* Herrn Professor Dr. *R. Wagner* zum 65. Geburtstag.

Regelprozesses, womit dieser nicht mehr im ganzen Bereich als linear behandelt werden darf.

Durch Narkose und den früher (Schlicher, Paerisch und Krug) untersuchten Ganglienblocker Arfonad* gelang es, Blutdruck und Atmung so zu verändern, daß eine Minderung der dynamischen Stabilität in verschiedenen Graden erzeugt werden konnte. Die Ergebnisse lassen sich nach der Regeltheorie, und zwar für vermaschte Regler, interpretieren.

Methodik

9 Katzen in Chloralose-Urethan-Narkose. Operation: Tracheotomie. Der zentrale arterielle Blutdruck wurde durch ein Broemser'sches Glasplatten-Manometer gemessen, das endständig in die linke A. carotis eingebunden war. Registrieren des Pneumotachogramms über einen an die Trachealkanüle angeschlossenen Wirkdruckmesser. Für Injektionen wurde die rechte V. femoralis freigelegt und eine Kanüle eingebunden.

Abbildung 1 zeigt das Verhalten des Blutdruckes nach 0,1 mg/kg Arfonad i. v. Es finden sich verstärkte vasomotorische Blutdruckschwankungen mit einer Dauer von ca. 40 sec. Die Amplitude beträgt etwa 15 mm Hg.

Abbildung 2 zeigt das Verhalten des Blutdruckes in einem anderen Versuch nach 0,1 mg/kg Arfonad i. v. Die auftretenden vasomotorischen Schwankungen sind größer als die in Abbildung 1. Die Atmung wird kaum beeinflusst. Die Atemfrequenz ist niedrig, jedoch schon seit Beginn des Versuches.

In Abbildung 3 sind Blutdruckschwankungen nach der Drucksenkung durch 0,5 mg/kg Arfonad i. v. dargestellt. Während des Druckabfalles wird die Atmung gesteigert, beim Ansteigen gehemmt (Kramer und Gauer).

Stoßartige Belastungen werden von einem geschädigten Regler mit Schwingungen beantwortet, deren Dämpfung erheblich geringer ist als im Normalfall (Abb. 4). Jochim fand entdämpftes Einschwingen nach Adrenalin, wenn die Carotissinus abgeklemmt waren. Entdämpfte Schwingungen des Blutdruckes beobachteten Mechelke und Christian bei vegetativ labilen Patienten bei plötzlichem Lagewechsel.

Die Abbildungen lassen sich in folgender Weise interpretieren: Die nach R. Wagner als Balanceschwankungen eines Reglers gedeuteten vasomotorischen Wellen nehmen an Amplitude und Periodendauer so zu, wie dies für das Abnehmen der dynamischen Stabilität gefordert wurde (R. Wagner). Bei Stoßbelastung durch Adrenalin reagiert der dynamisch instabile Regler mit wenig gedämpften Schwingungen (Abb. 4). Nach Art der Wirkungsweise des verwendeten Ganglienblockers Arfonad muß angenommen werden, daß periphere Synapsen zumindest teilweise ausgefallen sind. Dies wird die Efferenzen mehr oder minder blockieren.

* Arfonad der Deutschen Hoffmann-La Roche AG., Grenzach (Baden).

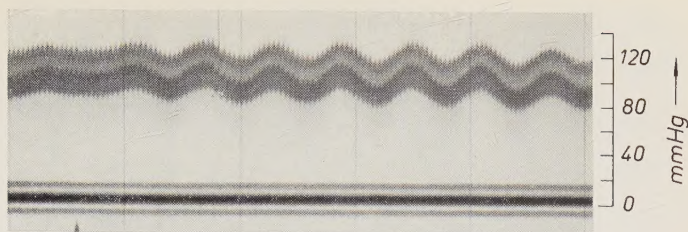


Abb. 1. Zentraler Blutdruck nach 0,1 mg/kg Arfonad i. v. Zeit: 1 min. Marke: Arfonad i. v.

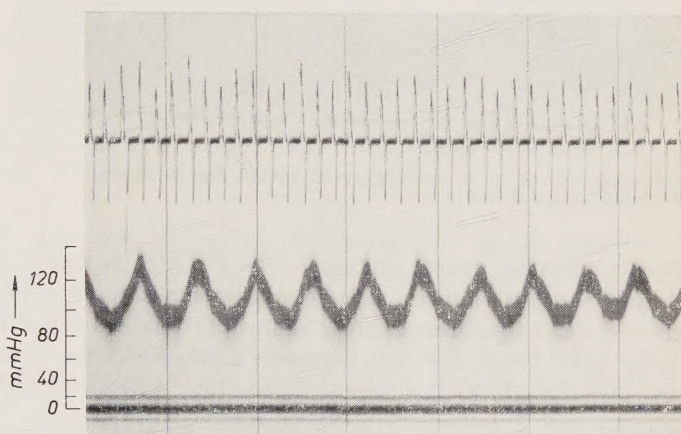


Abb. 2. Blutdruck und Atmung nach 0,1 mg/kg Arfonad i. v. Zeit: 1 min.

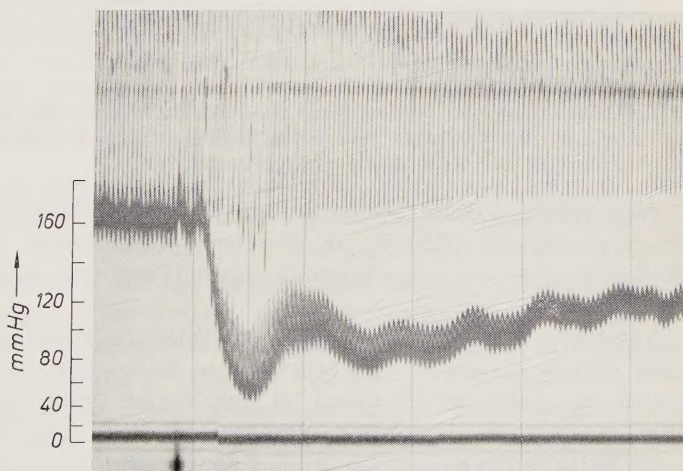


Abb. 3. Blutdruck und Atmung nach 0,5 mg/kg Arfonad i. v. Zeit: 1 min. Marke: Arfonad i. v.

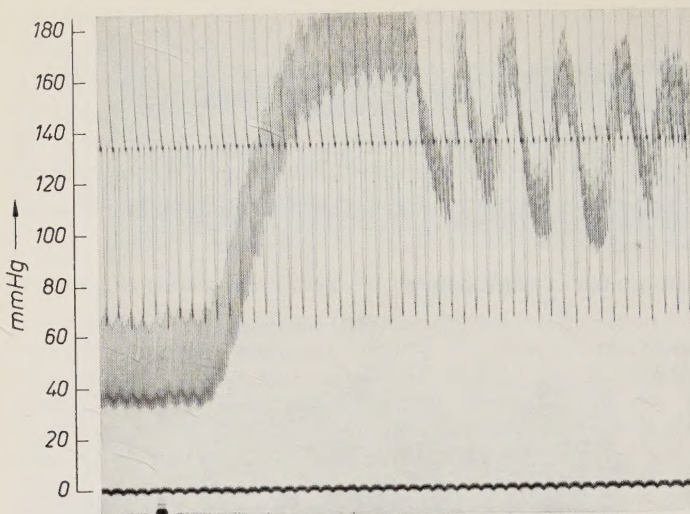


Abb. 4. Blutdruck und Atmung nach vorheriger Injektion von 3,0 mg/kg Arfonad i. v. Marke: 1,0 mg Adrenalin i. v.

Darüber hinaus besitzt Arfonad eine direkte lähmende Wirkung auf die Gefäßwandmuskulatur. Es muß daher erwartet werden, daß die Stellglieder des Regelkreises nicht mehr voll funktionstüchtig sind. Da der langsamste Teil eines Regelsystems maßgebend für seine Eigenfrequenz ist, wird die glatte Gefäßmuskulatur hier einen zusätzlichen Einfluß gewinnen und gegebenenfalls limitierender Faktor sein.

Die Blockierung von Ganglien kann darüber hinaus folgende Wirkung haben: Die große Zahl der in der grauen Substanz und in der Peripherie des vegetativen Nervensystems vorhandenen ganglionären und Querverbindungen besitzt einen stabilisierenden Einfluß im Sinne von Rückführungen, deren Einfluß nun fortfällt. Dies muß die Stabilität der Regelung vermindern.

Rückführungen sind zusätzliche Kreise im Regelkreis, die die Ausgangsgröße des Reglers zurückmelden. Auf diese Weise erfolgt eine Rückmeldung, bevor eine Änderung der Regelgröße stattgefunden hat.

Falls größere Blutdruckschwankungen bei stärker gesenktem Mitteldruck stattfinden (Abb. 3), dürfte die Verminderung der dynamischen Stabilität auch aus der extremen Verlagerung des Arbeitspunktes verständlich sein.

Abbildung 5 zeigt extrem große rhythmische Blutdruckschwankungen nach Ganglienblockade mit sehr hohen Dosen von Arfonad (4 mg/kg). Durch die große Arfonaddosis ist der Regler völlig instabil geworden. Von den vorigen Versuchen unterscheidet sich diese Kurve nicht nur quantitativ durch wesentlich größere Amplituden und Schwingungsdauern der Blutdruckschwankungen, sondern auch qualitativ durch andere Zuordnung der Atmung, die als *Biotsche Atmung* auftritt. Es ist nicht aus-

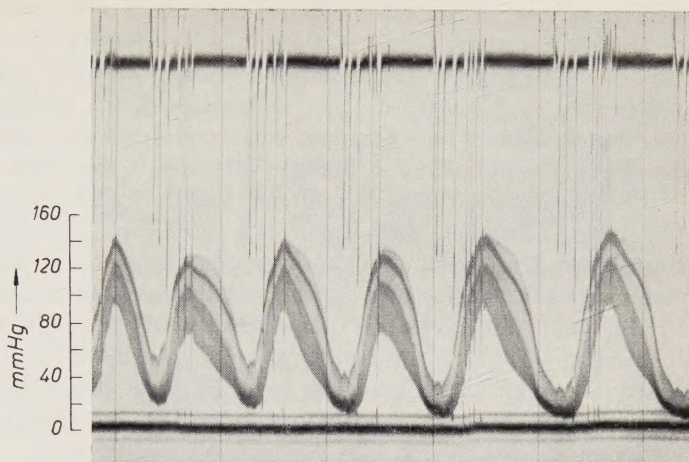


Abb. 5. Extrem große Blutdruckschwankungen langer Periodendauer nach hohen Arfonad-dosen. Zeit: 1 min.

geschlossen, daß bei dem Entstehungsmechanismus dieser Blutdruckschwankungen nicht nur ein Instabilwerden des Blutdruckreglers ursächlich in Frage kommt.

Die Auffassungen über die Genese periodischer Atmung gehen auseinander. Während von der einen Seite für *Cheyne-Stokessche* Atmung eine Empfindlichkeitsminderung des Atemzentrums angenommen wird (Traube, Filehne, Wassermann, Rein), wird von anderer Seite (Straub) erhöhte Reizbarkeit des Atemzentrums postuliert. Blutdruckschwankungen während *Cheyne-Stokesschem* Atmen wurden von zahlreichen Untersuchern gefunden (Matthes, Rosenbach, Sabrazes, Traube, Wassermann, Volhard, Hueck, Uhlenbruck, Heß und Rosenbaum). Die *Biotsche* Atmung wird als vorwiegend durch Sauerstoffmangel gesteuert angesehen. Sie gilt als die primitivere Form der Atmungsregulation (s. bei Grosse-Brockhoff). Neuerdings wurde gefunden (Guyton, Crowell und Moore), daß eine Verlängerung der Laufzeit Lunge-Atemzentrum *Cheyne-Stokessche* Atmung hervorrufen kann. Von klinischer Seite wird berichtet, daß bei Kranken mit *Cheyne-Stokesschem* Atmen eine Verlängerung der Kreislaufzeit gefunden werden kann (Matthes und Groß, Klein).

Es gibt Fälle, in denen die Änderungen des Blutchemismus im Vordergrund stehen und die Atemperiodik als deren Folge aufzufassen ist. Für diese Fälle kann man annehmen, daß dies den Blutdruck beeinflußt; im Sinne der Regeltheorie ist das System Atmung eng mit dem System Blutdruck verknüpft. Nach Rothlin und Cerletti sind die beiden Systeme auf verschiedenen Stufen miteinander gekoppelt. Anderer Art scheinen Fälle periodischer Atmung zu sein, die von Koppermann und Veit, Hoff und Breckenridge, sowie von Youmans und Schopp beschrieben werden. In diesen Fällen ist eine zentrale Genese durch Ausfall höherer Zentren möglich. Koppermann und Veit fanden bei Hypertonikern mit *Cheyne-Stokesschem* Atmen und großen Blutdrucksschwankungen bei der Autopsie Erweichungsherde in Stammganglien und Brücke. In eigenen Ver-

suchen konnte periodisches Atmen zusammen mit extrem großen Blutdruckschwankungen durch fortlaufende Vertiefung der Urethan-Narkose erzielt werden. Für den Ausfall höherer Zentren spricht dabei nach *Marckwald* und späteren Untersuchern, daß im gleichen Versuch nach Vagotomie apneustisches Atmen einsetzte. Im Sinne der Regeltheorie ist der stabilisierende Einfluß höherer Zentren fortgefallen.

Die hierarchische Gliederung der Zentren gewinnt damit erweiterte Bedeutung (*Drischel*). Es handelt sich nicht nur um Einflüsse einer übergeordneten Größe auf eine untergeordnete, sondern durch Rückführung aus den niederen Zentren wird ein stabilisierender Einfluß geltend gemacht. Ein Regelkreis ist demnach offenbar durch mehrfache Rückführungen sowohl in Richtung auf übergeordnete, als auch auf untergeordnete Stellen stabilisiert. Es kann daher erwartet werden, daß sowohl beim Ausfall höherer Zentren, als auch bei der Blockierung peripherer Ganglien die Stabilität eines Reglers geschädigt wird.

Wie sich aus unseren Versuchen mit allerdings hoher Dosierung des Ganglienblockers gezeigt hat, ist es sicher unzweckmäßig, den Blutdruck dadurch zu senken, daß Regelkreise teilweise aufgeschnitten werden und dadurch eine entscheidende Minderung der Regelgüte und Stabilität auftreten kann. Zweckmäßiger muß es sein, den Sollwert durch Änderung der Führungsgröße zu verstellen.

Zusammenfassung

Bei narkotisierten Katzen konnten durch Anwendung des Ganglienblockers Arfonad große rhythmische Blutdruckschwankungen erzielt werden. Die Regeltheorie gestattet, die außerordentlich mannigfaltige Phänomenologie dieser Schwankungen einheitlich im Sinne einer Minderung der dynamischen Stabilität zu deuten. Die möglichen Ursachen hierfür werden diskutiert. Bei hohen Dosen wird der Blutdruckregler völlig instabil; dies wird als Fortfall von Rückführungen zu übergeordneten Zentren interpretiert. Die äußerst zahlreichen morphologisch nachgewiesenen vegetativen Parallelkreise werden biologisch sinnvoll, wenn man sie als Reglerstabilisatoren auffaßt, was auf Grund unserer Beobachtungen berechtigt erscheint.

Summary

Experiments are described which allow, on the basis of the regulator-theory, a uniform interpretation of the manifold phenomenology of great fluctuations of the arterial blood pressure.

Résumé

On décrit des expériences qui permettent d'interpréter d'une façon uniforme la phénoménologie variée des grandes variations de tension sanguine artérielle sur la base de la théorie du régulateur.

Schrifttum

Drischel, H., Wiss. Zschr. Univ. Greifswald, Math.-Natur. Reihe 2 (1952/53): 99 — *Filehne, M.*, Zschr. klin. Med. 1881, II — *Grosse-Brockhoff, F.*, Pathologische Physiologie. Berlin - Göttingen - Heidelberg 1950 — *Guyton, A. C.*, *Crowell u. J. W. Moore*, Amer. J. Physiol. 187 (1956): 395 — *Heß, W. R.*

u. Rosenbaum, Wien. Arch. inn. Med. 5 (1922): 263 — Hoff, H. E. u. C. G. Breckenridge, Amer. J. Physiol. 158 (1949): 157 — Hueck, W., Münch. med. Wschr. 1924: 978 — Jochim, K. E., Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-forsch. 23 (1957): 385 — Klein, O., Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1930: 217 — Koppermann, E. u. B. Veit, Zschr. Kreisl.-forsch. 40 (1951): 385 — Kramer, K. u. O. Gauer, Pflügers Arch. 244 (1941): 659 — Marckwald, E., Zschr. Biol. 23 (1887): 149 — Matthes, K. u. F. Groß, Arch. exper. Path. 203 (1944): 206; 204 (1947): 57 — Mechelke, K. u. P. Christian, Zschr. Kreisl.-forsch. 47 (1958): 246 — Rein, H., Zschr. Kreisl.-forsch. 27 (1935): 807 Rosenbach, G., zit. nach F. Volhard — Rothlin, E. u. A. Cerletti, Schweiz. Med. Wschr. 80 (1950): 1394 — Sabrazes, Compt. rend. Soc. Biol. Paris 1910, 69 — Schlicher, L., Paerisch, M. u. H. Krug, Anaesthesist 6 (1957): 188 — Straub, H., Dtsch. Med. Wschr. 1922, 22 — Traube, L., Ges. Beitr. Path. u. Physiol. 1 (1871), 2: 55 — Uhlenbruck, P., Münch. med. Wschr. 1928: 386 — Volhard, F., Hdb. Inn. Med. 2. Aufl. 6/I, Berlin 1931, S. 654 — Wagner, R., Probleme und Beispiele biologischer Regelung, Stuttgart 1954; Naturwiss. 37 (1950): 128 — Wassermann, Wien. Arch. inn. Med. 4, 1922 — Youmans, W. B. u. R. T. Schopp, Amer. J. Physiol. 187 (1956): 642

Aus dem Physiologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster
(Direktor: Prof. Dr. E. Schütz)

Über die Wirkung von Digitalis und Strophanthin auf die Aktionspotentiale der Chemorezeptoren im Glomus caroticum der Katze*

Von G. Schmitt, V. Güth und W. Müller-Limmroth

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 27. 3. 58

Einleitung

Durch Untersuchungen von Heymans und Mitarbeiter¹⁸ wissen wir, daß die Chemorezeptoren der Carotis nicht nur durch physiologische Reize, sondern auch durch chemische oder pharmakologische Substanzen erregt werden. Die Wirkung dieser Stoffe wurde entweder durch direktes oder indirektes Heranführen an die Rezeptorenfelder geprüft. Indirekt wurden besonders CO₂ bzw. O₂ getestet. Hierbei wurde die Abhängigkeit der Impulsfrequenz der Chemorezeptoren vom Partialdruck dieser Gase ermittelt. Es standen quantitativ definierte Gasmischungen zur Verfügung, teilweise bei gleichzeitiger Messung des arteriellen Sauerstoffgehaltes und pH-Wertes. Die Versuche ergaben, daß die chemische Steuerung der Atmung durch CO₂ sowohl zentral als auch peripher erfolgt (Heymans und Mitarbeiter^{17, 19}, Gollwitzer-Meier und Lerche¹¹). Sauerstoffmangel dagegen kann nur auf peripherem Wege eine Hyperventilation erzeugen (Euler und Liljestrand⁷, Marshall und Rosenfeld³⁰). Auf direktem Wege, d. h. durch intracarotideale Injektion, konnte in vielen Versuchen die Wirkung chemischer oder pharmakologischer Stoffe auf die chemosensiblen Areale der Carotis studiert werden. So bewirken u. a. KCN, Na₂S und Lobelin über die Chemorezeptoren eine atmungssteigernde Wirkung. Na₂S und KCN wirken sogar von außen her auf die Sinusnerven und rufen so Atemreflexe hervor (Owen und Gesell³¹).

Den Temperatureinfluß untersuchten Bernthal und Weeks². Sie sahen bei Abkühlung eine Verminderung der Atemgröße, bei Erwärmung des Blutes eine Steigerung. Witzleb³⁷ sah bei Katzen bei intracarotidealer Injektion von Blut bzw. Ringerlösung (Temperaturänderungen zwischen +1,5 bis -6° C gegen-

* Herrn Prof. Dr. R. Wagner zum 65. Geburtstag gewidmet von E. Schütz und Verfassern.

über der Bluttemperatur in der Carotis ext.) schon bei geringsten Temperaturänderungen Veränderungen der Impulsfrequenz im Sinusnerven. Bei Abkühlungen um 4–5° C findet sich nur noch eine geringe Aktivität, die jedoch durch stärkere Kühlung nicht weiter reduziert wurde. Die Pressorezeptoren blieben dabei unbeeinflusst.

Zusammengefaßt ergibt sich für die Wirkungsweise der Chemo- und Pressorezeptoren folgendes Bild, wobei die Rezeptoren des Aortenbogens den entsprechenden der Carotis funktionell etwa gleichzusetzen sind: a) Die Erregung der Chemorezeptoren führt zu einer Steigerung des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Atmung. b) Die Erregung der Pressorezeptoren führt zu Blutdruckabfall, Verminderung der Herzfrequenz und Abnahme der Atemgröße. Bei den Pressorezeptoren ist zur Auslösung des Reflexes eine Dehnung der Arterienwand nötig (W. H. Hauss, *Kreuziger* und *Asteroth*¹⁵). Die Pressorezeptoren können allerdings auch durch chemische Substanzen wie Veratrin erregt werden (Witzleb³⁸).

Den Digitalisglykosiden wurde in ihrer Wirkung auf die Chemorezeptoren der Carotis nur wenig Beachtung geschenkt. *Heymans* und Mitarbeiter²⁰ konnten zeigen, daß die während einer Digitalisierung auftretende Bradykardie nach Ausschaltung der Sinusnerven und der Depressoren nicht mehr auftritt. Sie zogen daraus den Schluß, daß diese Bradykardie über eine Sensibilisierung der Pressorezeptoren zustande kommt. Da in diesen Nerven auch die afferenten Fasern der chemosensiblen Zonen verlaufen, ist durch die Denervierung der Nachweis einer ausschließlichen Sensibilisierung der Pressorezeptoren nicht erbracht. Zudem konnte von *Abdon* und *Nielsen*¹ weder eine Erregung der Chemorezeptoren noch der Pressorezeptoren durch Digitalisglykoside gefunden werden. Daher hielten wir eine Untersuchung der Wirkung der Digitalis auf die Rezeptoren der Carotis zur Klärung dieser Diskrepanz für berechtigt. Die Ergebnisse werden im folgenden mitgeteilt.

Methodik

Die Versuche wurden im Sommer 1957 an 20 Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 1,8–4,8 kg durchgeführt. Narkose mit Pernocton 0,7 cm³/kg Körpergewicht i. m. (in mehreren Depots). Der Präparation lag für die Digitalisuntersuchung eine Abänderung der Methode von *Gernandt* und *Zotterman*⁹ zugrunde:

Medianer Längsschnitt des Halses, Freilegung des Sternocleidomastoideus bds., der nicht durchtrennt, sondern zur Seite geschoben wurde. Stumpfes Vordringen unter möglicher Schonung von Nerven und Gefäßen bis zur A. carotis communis. Freilegen der Carotis aus der Gefäßscheide von der oberen Thoraxapertur bis unterhalb des Sinus. Eine häufig über dem Sinus liegende große Lymphdrüse wurde abpräpariert und der Sinus und das Glomus caroticum dargestellt. Einbinden einer feinen T-Kanüle in die linke Carotis communis weit unterhalb des Sinus. Dadurch wurde eine Schädigung dieser Region vermieden. Einbinden einer Kanüle mit verschleißbarem Hahn in die rechte A. femoralis zur Messung des arteriellen Drucks. Antikoagulans: 5000–7000 E/Tier Elheparin (Luitpold-Werk) erwiesen sich als ausreichend. Heizbarer Op.-Tisch. Die Aktionspotentiale wurden im Faradayschen Käfig (Temp. 28–30° C) mit V₂A-Stahlelektroden, deren Schaft isoliert war, abgeleitet. (Länge der freien Spitze 200 μ , Krümmungsradius der Spitze 3–4 μ). Registrierung der Aktionspotentiale mit 2-Strahloszillographen mit Differen-

tialverstärker in RC-Kopplung (Dr. Ing. Tönnies, Freiburg i. B.), des Pulses mit dem Transmissionsmanometer nach H. Rein³² und fortlaufende Blutdruckkontrolle mittels 2-schenkeligen Hg-Manometers. Anlegen der Elektroden in der Region des Glomus caroticum bei intaktem Sinusnerven, abwechselnd am rechten und linken Glomus (gleichseitig li. Glomus, gegenseitig re. Glomus). Abdecken des Op-Gebietes mit Paraffinum liquidum.

Die Ableitung erfolgte im Glomusbereich bei intaktem Nerven, um ihn nicht aus dem Zusammenspiel mit den übrigen Rezeptorenfeldern herauszunehmen. Aus den in den Ergebnissen unberücksichtigten Vorversuchen ergaben sich die besten Ableitbedingungen und die angegebene Methodik.
Zeitmarkierung: 0,2 sec, der Pulscurve superponiert.

Für die Strophanthinversuchsreihe erfolgte die Präparation nach Gernandt und Zotterman⁹. Der N. glossopharyngicus wurde vom Bindegewebe freipräpariert, nahe am Austritt aus dem Schädel durchtrennt und anschließend die Nervenscheide wie ein Strumpf vom Nerven gezogen. Der an der Seite des N. glossopharyngicus liegende N. intercaroticus konnte mit einem Faden angelagert werden. Soweit erforderlich wurde noch eine Tracheotomie durchgeführt (freie und ruhige Atembewegungen des Tieres).

Ergebnisse

A) Digitalis:

Wir verwandten einen Gesamtextrakt mit allen in der Digitalis purpurea enthaltenen Wirkstoffen (Digipurat, Fa. Knoll). Die Injektionsdauer betrug 2—4 sec, die Dosierung 0,04 g Folia digit. titr. verdünnt auf 2 cm³ Warmblüter-ringerlösung. Die Ableitung der Aktionspotentiale erfolgte bei der ersten Injektion vom gleichseitigen, bei der zweiten Injektion vom gegenseitigen Glomus caroticum. Zwischen der ersten und zweiten Injektion lagen 3 h. Zur Ausschaltung eines O₂-Mangel- bzw. Temperatureffektes wurde die Lösung vor ihrer Injektion mit Sauerstoff äquilibriert und im Thermostaten auf Körpertemperatur gebracht.

Nach einer solchen Injektion kommt es mit einer Ausnahme (mangelhafte Elektrodenlage?) zu einer fast plötzlich eintretenden und erheblichen Vermehrung der Chemorezeptorenaktivität. Sie erfolgt im Durchschnitt 40 sec nach intracarotidealer Injektion und erreicht 60—90 sec p. i. ihre höchste Impulsfrequenz. Nach 4—5 min klingt der Effekt langsam wieder ab. Die zuvor atemsynchronen Impulssalven sind in der Aktivierungsphase kaum oder nicht mehr zu erkennen. Das Impulsmuster ähnelt einer Entladung nach einer Veratrininjektion (Abb. 1). Ein Unterschied zwischen gleich- und gegenseitiger Ableitung kommt weder in der Latenzzeit noch in der Wirkungsstärke zum Ausdruck. Der Blutdruck bleibt in dem verfolgten Zeitabschnitt (3 min p. i.) unbeeinflusst, bzw. er zeigt eine steigende Tendenz. Eine länger dauernde Digitalisbradykardie trat nur bei 2 Tieren auf. Es handelt sich hierbei um Tiere mit niederem Gewicht. Bei 2 jungen Tieren (Gewicht: 1,8 und 2 kg) kam es etwa 90 sec p. i. — also zum Zeitpunkt der stärksten Aktivierung — zu einer ungewöhnlichen, mehrere min anhaltenden Vermehrung der Aktionspotentiale.

Daß die Aktionspotentiale von Chemorezeptoren stammen, ergibt sich nicht nur aus der anatomischen Lage der Ableitstelle, sondern auch aus den atemsynchronen Impulssalven. Weiterhin konnten wir in mehreren Kontrolluntersuchungen auf Erhöhung des CO₂-Partialdrucks in der Atemluft eine für Chemorezeptoren typische Vermehrung der Aktions-

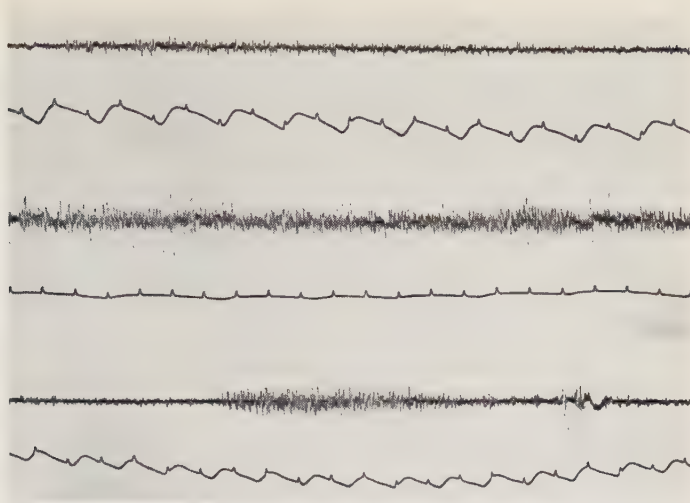


Abb. 1. a) Leerwert, abgeleitet von der Glomus caroticumregion li. Puls der A. femoralis. — b) 60 sec nach Digipuratinjektion (0,04 g Folia digitalis titr.). Dauerentladung bei starker Aktivitätssteigerung. Deutliche Bradykardie. — c) 5 min nach der Digipuratinjektion, langsames Abklingen der Wirkung. Die atemsynchronen Impulssalven sind als solche jetzt wieder erkennbar. — Zeitschreibung $\frac{1}{5}$ sec, der Pulscurve superponiert. Registriergeschwindigkeit 2,5 cm/sec.

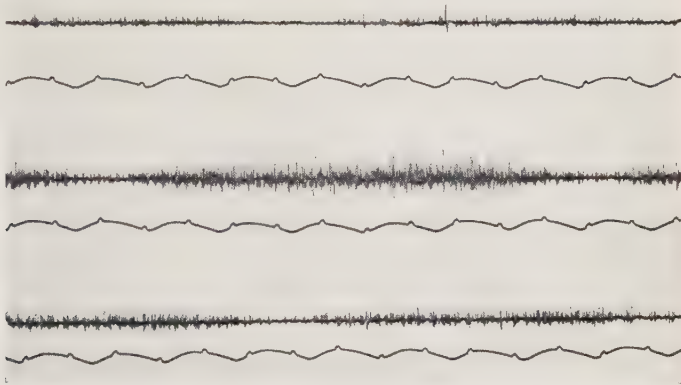


Abb. 2. a) Leerwert, abgeleitet von der Glomus caroticumregion li. Puls der A. femoralis. — b) Beträchtliche Steigerung der Aktivität nach CO_2 -Atmung. — c) Nach beendeter CO_2 -Atmung kehren die Impulse nach wenigen Atemzügen allmählich zum Ausgangswert zurück. — Zeitschreibung $\frac{1}{5}$ sec, der Pulscurve superponiert. Registriergeschwindigkeit 5 cm/sec.

potentiale erhalten. Diese klang binnen weniger Atemzüge wieder ab und konnte durch eine Erhöhung des O_2 -Partialdrucks in der Atemluft schneller zum Ausgangswert zurückgebracht werden (Abb. 2). Um eventuelle gleichfalls atemsynchrone Impulssalven aus den Auxiliarmuskeln der Atmung auszuschalten, wurden weitere Kontrolluntersuchungen unter Curare (Curarin-Asta, 1 Einheit = 0,15 mg i. v./kg, wiederholte Injektionen, um eine Verminderung der Wirkung durch Abbau zu verhindern) durchgeführt. Eine Abänderung der beschriebenen Befunde trat nicht ein.

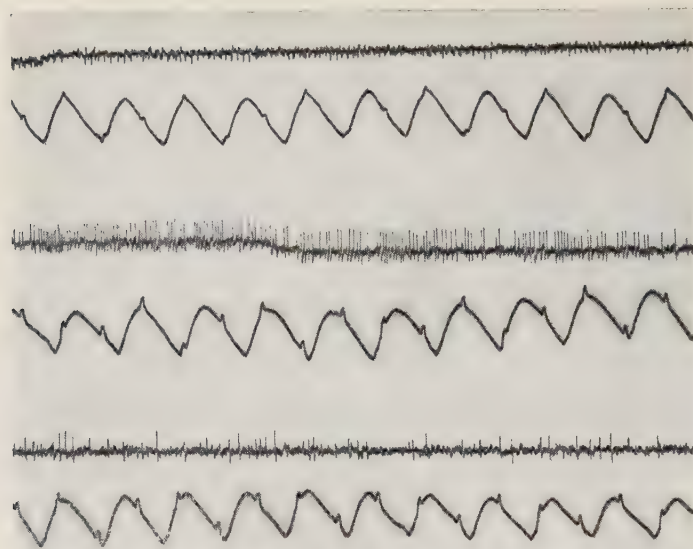


Abb. 3. Leerwert, abgeleitet vom isolierten und zentralschnittenen Carotissinusnerven. Puls der A. femoralis. — b) 80 sec nach intravenöser (V. femoralis) Digipurat-injektion (0,04 g Folia digitalis titr.). Plötzlich auftretende Dauerentladung bei starker Aktivitätssteigerung. — c) 4 min nach Injektionsbeginn Abklingen der Wirkung. Der Ausgangswert wird langsam erreicht. — Zeitschreibung $\frac{1}{5}$ sec, der Pulskurve superponiert. Registriergeschwindigkeit 3,4 cm/sec.

In einem Versuch wurde der linke Sinusnerv nach der von *Gernandt* und *Zotterman*⁹ angegebenen Methode präpariert. Die Aktionspotentiale waren dann von den zentral durchschnittenen und freiliegenden Nervenfasern ableitbar. Aus methodischen Gründen injizierten wir bei der 2 kg schweren Katze 0,04 g Digitalis in die Vena femoralis. Auch hierbei kam es zu starker Aktivierung der Chemorezeptoren (Abb. 3). Die Latenzzeit war jedoch gegenüber den anderen Versuchen verlängert. Der CO_2 -Effekt entsprach dagegen dem oben angegebenen Verhalten. Diese Kontrollversuche bestätigen die bisher gefundenen Ergebnisse mit Digitalis.

B) Strophanthin:

Zur Ermittlung der Strophanthinwirkung auf die Chemorezeptoren wurde K-Strophanthin (Kombetin Boehringer) in 3—5 sec intracarotideal in Dosen von 30 γ , 60 γ und in einem Versuch von 125 γ injiziert. Die Ableitung der Aktionspotentiale erfolgte vom gleichseitigen, zentral durchschnittenen Carotissinusnerven. Nach einer solchen Injektion ist die Aktivierung der Chemorezeptoren von Tier zu Tier verschieden stark und tritt im Durchschnitt 5—12 sec nach Injektionsende ein. Die Steigerung der Spikefrequenz erfolgte nicht so plötzlich wie bei Digitalis. Bei der vorliegenden Dosierung kommt es sowohl zu einer Verstärkung der Grundaktivität als auch der atemsynchronen Salven. Dauerentladungen wie nach Digitalis konnten jedoch nur bei einem Tier beobachtet werden. Die Dauer der Aktivierung beträgt 2—3 min, der Blutdruck ändert sich in diesem Zeitabschnitt nicht wesentlich.

Diskussion

Die bei einer Digitalisation auftretende Bradykardie wird in der Literatur unterschiedlich gedeutet. *Traube*³⁵ erklärt die Digitalisbradykardie mit einer Stimulation der Vagusnerven. *Weiss*³⁶ glaubt an eine direkte Herzwirkung, *Heymans, J. F. und C. Heymans*¹⁶ konnten eine medulläre Wirkung ausschließen. *Abdon und Nielsen*¹ sahen in ihren Versuchen weder eine Sensibilisierung der Chemorezeptoren noch der Pressorezeptoren. Sie dachten an eine Sensibilisierung des Herzmuskels für den normalen Vagustonus. Denervierungsversuche von *Heymans, Bouckaert und Regniers*²⁰ haben aber eine Beteiligung der Pressorezeptoren am Zustandekommen der Digitalisbradykardie nachgewiesen. Auch klinische Beobachtungen sprechen für eine Sensibilisierung des Carotissinus durch Digitalisglykoside die im Carotisdruckversuch zum Ausdruck kommt (Eb. *Koch*²⁶, *Kisch*²⁵, *Franke*⁸). Nach *Franke*⁸ erfährt der Carotisdruckversuch bei Herzgesunden nach Digitalis keine Sensibilisierung. *Koch*²⁶ beschreibt einen Fall (Knabe), bei dem nach Absetzen der Digitalis der vorher positiv verlaufende Druckversuch negativ verlief. Andere Autoren diskutieren eine direkte Erregung der Herzrezeptoren (*Jarisch*²³, *Jarisch und Richter*²⁴, *Busse und Loenneken*³, *Hohensee und Lendle*²², *Zipf*³⁹, *Zipf und Ehrlicher*⁴⁰, *Lendle*²⁷, *Zipf und Mistereck*⁴¹, *Lendle und Wienke*²⁹). Auch ist an eine Sensibilisierung für Acetylcholin durch Digitalis gedacht worden (*Gremels*¹²).

Dieser kurze Überblick zeigt schon die vielfältigen Diskussionen über die Entstehung der Digitalisbradykardie. Auf die unterschiedliche Methodik und die dadurch unter Umständen abweichenden Ergebnisse, sowie auf die verschiedenen Schlußfolgerungen bei den einzelnen Autoren soll nicht näher eingegangen werden. In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die Unterschiede zwischen einer therapeutischen Digitalisbradykardie, wie sie am Krankenbett beobachtet wird und einer toxischen Digitalisbradykardie, wie sie im Tierversuch zu erhalten ist, auf die *Lendle*²⁸ hingewiesen hat. Nach dessen Meinung läßt sich die therapeutische Bradykardie aus der Enttaunung und die Digitalisbradykardie nach Vorhofflimmern aus der Hemmung der Reizleitung erklären. *Gold*¹⁰, *Edens*⁶ u. a. bestätigen die Beseitigung der Stauung als Ursache der Bradykardie. *Edens*⁶ betont, daß die im Tierversuch unwirksamen Digitalisdosen bei Herzkranken (Hypertrophie und Insuffizienz) ohne Blutdrucksteigerung Pulsverlangsamung bewirken. Die therapeutische Bradykardie ist also am insuffizienten Herzen mit therapeutischen Dosen erreichbar. Die toxische Digitalisbradykardie zeigt sich erst im Verlauf einer toxischen Kumulation, bzw. am gesunden Herzen nach toxischen Dosen.

Verschiedene Autoren greifen zur Erklärung der Pulsverlangsamung nach Digitalis auf das Pressorezeptorensystem der Gefäße zurück. Die aus dem akuten Tierversuch bekannte blutdrucksteigernde Wirkung der Digitalis soll über die Blutdruckzügler im Herzen die Frequenz herabsetzen. *Heymans, Bouckaert und Regniers*²⁰ durchtrennten an Hunden die zentripetalen Nerven von Aorta und Carotissinus und konnten zeigen, daß nach

Denervierung Digitalis keine Bradykardie mehr hervorruft. Sie folgerten daraus, daß Digitalis die Pressorezeptoren sensibilisiert und die Bradykardie über die Blutdruckzügler entsteht. Diese Schlußfolgerung ist jedoch nach unserer Ansicht aus den bereits oben angegebenen Gründen nicht ganz berechtigt. Somit darf lediglich als experimentell gesichert gelten, daß nach Durchtrennung dieser Fasern Presso- und Chemorezeptoren ausgeschaltet sind und die Bradykardie dann ausbleibt. Unseres Wissens wird nur von *Abdon* und *Nielsen*¹ ein Einfluß von Digitalis auf die Chemorezeptoren abgelehnt. Sie fanden im Gegensatz zu *Heymans* und Mitarbeiter²⁰, daß auch die Pressorezeptoren unerregt bleiben. *Abdon* und *Nielsen*¹ führten ihre Versuche an Kaninchen und Katzen durch und perfundierten einen isolierten Sinus mit g-Strophanthin von der A. maxillaris aus. Der Sinus der Gegenseite wurde vor der Perfusion denerviert. Bei einem Druckanstieg von 0—210 mm Hg im isolierten Sinus erfolgte nach Perfusion von 20 cm³ einer Lösung g-Strophanthin von 1 : 2 Millionen eine Pulsfrequenzverminderung von 7 %, während durch dieselbe Druckänderung vor der Perfusion mit g-Strophanthin eine Frequenzminderung von 8 % erreicht werden konnte. Bei einer Lösung von 1 : 1 Million und 1 : 100000 ergab sich eine Frequenzminderung von 9 %. Erst nach intravenöser Injektion von 0,09 mg g-Strophanthin trat eine Frequenzminderung um 30 % ein. *Hohensee* und *Lendle*²² haben nun darauf hingewiesen, daß vom Blut aus wohl kaum so hohe Giftkonzentrationen für längere Zeit auf den Sinus wirken wie sie hier bei der Perfusion gegeben sind. Unseres Erachtens wurde übersehen, daß nur die reflexogenen Zonen dieses einen Sinus unter Strophanthineinwirkung standen, der andere Sinusnerv war denerviert. Folglich ist diskutierbar, ob nicht eine Gegenregulation von Seiten der Aortenrezeptoren die Wirkung des Strophanthins überlagert. *Zipf* und *Ehrlicher*⁴⁰ konnten zeigen, daß zumindest bei Katzen durch Kombetin und Digitoxin sich die toxische Bradykardie nur ausnahmsweise von der Carotis, in den meisten Fällen aber vom Depressor-system aus beseitigen läßt. Diese Ergebnisse sprechen also für das Überwiegen der Aortenrezeptoren bei der Entstehung der toxischen Digitalisbradykardie bei der Katze und unterstützen unseren Einwand einer möglichen Gegenregulation. Grundsätzlich läßt sich noch zu diesen Versuchen einwenden, daß eine Druckerhöhung im Carotissinus und deren Auswirkung auf den Kreislauf keine Schlüsse auf eine Chemorezeptorenerregung oder -nichterregung zuläßt. Nur mit einer Ausnahme (fragliche Reaktion) fanden wir eine eindeutige Aktivierung der chemorezeptorischen Aktionspotentiale durch Digitalis. Aus der Aktivierung der Chemorezeptoren läßt sich aus den vorliegenden Ergebnissen wegen der verwandten Methodik zwar keine Aussage über die Bedeutung der Chemorezeptoren bei der Entstehung der toxischen Digitalisbradykardie machen, jedoch darf mit Sicherheit abgeleitet werden, daß im Gegensatz zur bisherigen Anschauung durch Digitalis auch die Chemorezeptoren erregt werden. Man kann wohl diskutieren, ob nicht die Blutdrucksteigerung bzw. die beginnende Blutdrucksteigerung — hervorgerufen durch die Erregung der Chemorezeptoren — zu einer Sensibilisierung der Pressorezeptoren führt.

Eine solche Sensibilisierung der Pressorezeptoren über die Chemorezeptoren könnte die Ergebnisse aus den Denervierungsversuchen von *Heymans*²⁰ zwanglos erklären. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von *Lendle* und *Wienke*²⁹ erwähnenswert, daß eine intravenöse Injektion von Novocain (ab 15 mg/kg, Steigerung der Pulsfrequenz innerhalb von 5—10 min) beim Meerschweinchen die toxische Digitalisbradykardie aufheben kann. Sie schlossen daraus auf eine reflektorische Auslösung der Bradykardie über Rezeptoren des Herzens oder der Gefäße. Es ist bekannt, daß lokalanästhetische Mittel eine Hemmung der Chemorezeptoren bewirken können (*Dautrebande* und Mitarbeiter⁴), während die Pressorezeptoren dadurch nicht gelähmt werden. Die Ergebnisse von *Lendle* und *Wienke*²⁹ sprechen danach nicht gegen eine Beteiligung der Chemorezeptoren bei der Entstehung der Digitalisbradykardie. Andererseits ist noch nicht geklärt, ob Digitalis auch auf beide Rezeptorensysteme erregend zu wirken vermag oder nicht. Man hat Digitalis mit Veratrin verglichen, weil Veratrin auch eine Steroidverbindung ist und so dem Digitalis nahe steht. *Jarisch*²² spricht Digitalis die Eigenschaft sog. Detektorstoffe des Bezold-Jarisch-Reflexes zu. Die Wirkung von Veratrin wurde eingangs erwähnt und die Untersuchungen von *Witzleb*³⁸ zeigen, daß Veratrin sowohl die Chemorezeptoren als auch die Pressorezeptoren zu erregen vermag. Es werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um die Frage nach einer Beteiligung der Chemorezeptoren für die Entstehung der Digitalisbradykardie zu klären.

Weshalb die Erregung der Chemorezeptoren nicht sofort, sondern erst nach etwa 40 sec eintritt, ist schwer zu beantworten. Von *Hoekstra*²¹ wissen wir, daß die Digitalisglykoside eine Affinität zu den Serumeiweißkörpern haben. Die Serumalbumine ermöglichen eine solche Bindung. (*Haarmann, Hagemeyer* und *Lendle*¹³, *Haarmann, Korfmacher* und *Lendle*¹⁴, *Dybing* und *Holzhausen*⁵). *Suter*³⁴ und *Rothlin*³³ bestätigen diese Resultate und vertreten die Auffassung, daß der raschere Wirkungseintritt von Strophanthin und Digilanid C eventuell auf die Tatsache zurückzuführen ist, daß diese Stoffe diese Bindungstendenz nicht besitzen. Es wäre denkbar, daß der späte Wirkungseintritt bei den Chemorezeptoren durch diese Bindungstendenz verursacht ist. Wir finden bei Strophanthin die erwähnte kurze Latenz. Es besteht somit wahrscheinlich eine Parallelität zwischen Latenz und Bindungsfähigkeit dieser Stoffe an die Serumalbumine.

Der Digitalisversuch nach der Methode von *Gernandt* und *Zotterman*⁹ mit intravenöser Injektion der Digitalisglykoside zeigt, daß es sich bei den Befunden um eine Digitaliswirkung handelt, Veränderungen durch pH-Einwirkung scheiden wohl aus. Eine solche hätte sich sofort und nicht nach so langer Latenzzeit bemerkbar machen müssen. Der Versuch läßt außerdem erkennen, daß jene hohen Konzentrationen, die bei gleichseitiger Ableitung auf die Chemorezeptoren für kurze Zeit einwirken konnten — da der Abfluß nicht behindert war — für die Erregung der Chemorezeptoren nicht entscheidend sind.

Es sei noch erwähnt, daß wir absichtlich die Digitalisdosis von 0,04 g / Tier wählten und nicht wie üblich pro kg Körpergewicht. Wir wollten damit er-

reichen, daß wir in unserer Versuchsreihe auf einfachem Wege die Wirkung verschieden hoher Dosen studieren konnten. Es fanden also Dosen Verwendung, die zwischen 10—50 % der Letaldosis pro Katze schwankten.

Zusammenfassung

An 20 Katzen wurde die Wirkung von Digitalis und Strophanthin auf die Aktionspotentiale der Chemorezeptoren im Bereich der Carotis studiert. Nach Digipuratinjektion findet nach einer längeren Latenzzeit, über deren Ursache diskutiert wird, eine starke Aktivierung der Chemorezeptoren statt. Auch Strophanthin vermehrt die chemosensiblen Aktionspotentiale der Carotis. Die Latenzzeit ist wesentlich kürzer und die Wirkung nicht so ausgeprägt. Die Möglichkeit einer Chemorezeptorenbeteiligung an der Entstehung der toxischen Digitalisbradykardie wird diskutiert.

Summary

The effect exhibited by digitalis and strophanthine on the action potentials of the chemoreceptors in the region of the A. carotis has been studied in 20 cats. After the injection of digipurate a greater activation of the chemoreceptors follows a longer latent period; the cause of it has been discussed. Also strophanthine augments the chemosensitive action potentials of the A. carotis; the latent period is essentially shorter and the effect not so distinct. The possibility has been discussed that the chemoreceptors participate on the formation of the toxic bradycardia caused by digitalis.

Résumé

On étudie sur 20 chats l'action de la digitaline et de la strophantine sur le potentiel d'action des chemorécepteurs dans le domaine de la carotide. Après une injection de digipurat une forte activation des chemorécepteurs se produit après une période latente assez longue, activation dont on discute les causes. La strophantine aussi augmente le potentiel d'action chemosensible de la carotide. La période latente est sensiblement plus courte et l'action pas aussi accentuée. On discute la possibilité d'une participation des chemorécepteurs à l'apparition de la bradycardie digitalis toxique.

Schrifttum

- 1 Abdon, N. O. u. N. A. Nielsen, Skand. Arch. Physiol. **78** (1938): 1 — 2 Bernthal, Th. u. W. F. Weeks, Amer. J. Physiol. **127** (1939): 94 — 3 Busse, W. u. S. J. Loenneken, Arch. exper. Path. Pharmak. **220** (1953): 232 — 4 Dautrebande, L., M. Aiazzi-Manicini u. E. Philippot, zit. n. H. Winterstein: Erg. Physiol. **48** (1955): 328 — 5 Dybing, O. u. H. G. Holzhausen, Arch. exper. Path. Pharmak. **194** (1940): 248 — 6 Edens, zit. n. F. Hohensee, u. L. Lendle, Arch. exper. Path. Pharmak. **207** (1949): 388 — 7 Euler, U. S. von u. G. Liljestrand, Skand. Arch. Physiol. **74** (1936): 101 — 8 Franke H., Arch. Kreislaufforsch. **15** (1949): 198 — 9 Gernandt, B. u. Y. Zotterman, Acta physiol. Scand. **9** (1945): 362 — 10 Gold, H., J. Amer. Med. Ass. **132** (1946): 547 — 11 Gollwitzer-Meier, Kl. u. E. Lerche, Pflügers Arch. Physiol. **244** (1941): 145 — 12 Gremels, H., Erg. Physiol. **42** (1939): 95 — 13 Haarmann, W., A. Hagemeier u. L. Lendle, Arch. exper. Path. Pharmak. **194** (1940): 205 — 14 Haarmann, W., K. Korfmacher u. L. Lendle, Arch. exper. Path. Pharmak. **194** (1940): 229 — 15 Hauss, W. H., H. Kreuziger u. H. Asteroth, Zschr. Kreisl.forsch. **38** (1949): 28 — 16 Heymans, J. F. u. C. Heymans, Arch. internat. Pharmacodyn.therap. **33** (1926): 1 — 17 dies., ebda. **33** (1927): 273 — 18 Heymans, C., J. J. Bouckaert u. L. Dautrebande, Arch. internat. Pharmacodyn.therap. **40** (1931): 54 — dies., compt. rend. Soc. biol. **106** (1931): 52, 54, 469 — Heymans, C., J. J. Bouckaert, L. Dautrebande u.

U. S. von Euler, Arch. internat. Pharmacodyn.therap. **42** (1932): 86 — 19 Heymans, C., J. J. Bouckaert u. L. Dautrebande, Arch. internat. Pharmacodyn.therap. **39** (1939): 400 — 20 Heymans, C., J. J. Bouckaert u. P. Regniers, Arch. internat. Pharmacodyn.therap. **44** (1932): 31; dies. Le Sinus Carotidien et la Zone Homologue Cardio-Aortique. Paris 1933 — 21 Hoekstra, R. A., Arch. exper. Path. Pharmac. **162** (1931): 649, 663 — 22 Hohensee, F. u. L. Lendle, Arch. exper. Path. Pharmac. **207** (1949): 388 — 23 Jarisch, A., Wien. klin. Wschr. **1949**: 1 — 24 Jarisch, A. u. H. Richter, Arch. exper. Path. Pharmac. **193** (1939): 347 — 25 Kisch, F., Klin. Wschr. **1932**: 1875 — 26 Koch, Eb., Münch. med. Wschr. **43**, 1923 — 27 Lendle, L., Arch. exper. Path. Pharmac. **208** (1948/49): 197 — 28 ders., Zschr. Kreisl.forsch. **39** (1950): 193 — 29 Lendle, u. H. Wienke, Arch. exper. Path. Pharmac. **213** (1951): 373 — 30 Marshall jr. E. K. u. M. Rosenfeld, J. Pharmac. **57** (1936): 437 — 31 Owen, H. u. R. Gesell, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **28** (1931): 765 — 32 Rein, H., A. Hamperl u. W. Heinemann, Pflügers Arch. Physiol. **243** (1940): 329 — 33 Rothlin, E., Helv. physiol. pharmacol. acta **3** (1945): 13 — 34 Suter, E., Helv. physiol. pharmacol. acta **2**, 1944 — 35 Traube, L., Ges. Beitr. Path. Physiol. **1** (1871): 190 — 36 Weiss, S., Med. Clin. North America **15** (1932): 963 — 37 Witzleb, E., Pflügers Arch. Physiol. **255** (1952): 181 — 38 ders., ebda. **256** (1952): 234 — 39 Zipf, H. F., Klin. Wschr. **1950**, 593 — 40 Zipf, H. F. u. H. Ehrlicher, Arch. exper. Path. Pharmac. **212** (1951): 529 — 41 Zipf, H. F. u. H. Mistereck, Arch. exper. Path. Pharmac. **219** (1953): 64.

Aus dem Physiologischen Institut der Westfälischen Wilhelms Universität
Münster
(Direktor: Prof. Dr. E. Schütz)

Das Flimmer-Elektroretinogramm des Frosches bei Ableitung aus verschiedenen Retinaschichten * * * *

Von W. Müller-Limmroth, V. Güth und G. Schmitt

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 6. 8. 1958

Einleitung und Fragestellung

Das Elektroretinogramm (ERG) stellt die Summe von Aktionspotentialen verschiedener Retinaschichten dar. Seine Auflösung in Einzelpotentiale wurde mit verschiedenen Methoden versucht. Die älteste besteht darin, daß man einzelne Schichten, z. T. histologisch nachweisbar, durch Pharmaka ausschaltet und die Potentiale der restlichen Schichten untersucht (Tirala⁵⁵, Granit^{21, 22}, Tomita, Funaishi und Shino⁶⁰, Noell^{43, 44}, Ottoson und Svaetichin⁴⁵⁻⁴⁷, Svaetichin^{51, 52}, Müller-Limmroth und Andréé³⁹, Andréé und Müller-Limmroth¹, Müller-Limmroth und Wirth⁴², Tomita und Torihara⁶², Wohlzogen⁶⁵ u. A.). Neben methodischen Schwierigkeiten (wirklich selektive Wirkung eines Pharmakons auf eine Struktur des im Ganzen nervösen Gebildes, gleichmäßige Verteilung im Präparat), besteht hier die grundsätzliche Schwierigkeit, daß die Reaktionsweise eines Teiles des Retinaquerschnittes bei jeder Unterbrechung des funktionellen Ablaufs durch Ausfall eines anderen Teiles verändert wird. Wenn auch das ERG ein Summenpotential ist, so kann man doch nicht durch Fortlassen eines Summanden Aufschluß über das Verhalten des Restes erhalten.

Demgegenüber bietet — wenn man von den unbeabsichtigten geringen mechanischen Schädigungen absieht — die Mikroelektrodeentechnik die Möglichkeit, einzelne Komponenten, statt sie aus ihrem funktionellen Zusammenhang herauszulösen, mit verschiedenen Vorzeichen zu registrieren und aus den neuen Interferenzbildern auf den Ablauf der einzelnen Phase

* Herrn Prof. Dr. R. Wagner zum 65. Geburtstag gewidmet von E. Schütz und Verfassern.

** Ausgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

*** Ein Auszug dieser Arbeit wurde auf der 24. Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft in München vorgetragen.

zu schließen (Ottoson und Svaetichin⁴⁵⁻⁴⁷, Tomita und Mitarb.⁵⁶⁻⁶², Brindley⁶⁻⁹, Barlow⁵, Müller-Limmroth und Güth^{30, 41}, Grüsser²⁵, Grüsser und Creutzfeldt²⁶, Grüsser und Kapp²⁷, Grüsser und Rabelo²⁸ u. a.). Indem man dabei die Potentiale aus verschiedenen Retinaschichten ableitet, spielt die Mikroelektrode etwa die Rolle des variablen Mittelabgriffes einer Potentiometerschaltung, d. h., daß man bei dieser Anordnung bei bewußt extrazellulärer Ableitung — denn das vom Gesamtbulbus abgeleitete ERG ist auch extrazellulär abgegriffen — nicht die Potentialquellen selbst, sondern den durch den extrazellulären Stromfluß erzeugten Spannungsabfall zwischen ihnen mißt (Tomita und Torihama⁶², Brindley⁶⁻⁹, Müller-Limmroth und Güth^{40, 41, 30}).

Der anatomischen Zehnschichtigkeit der Retina entspricht hier die Vorstellung von Schichten verschiedener aktiver und passiver elektrischer Eigenschaften, wobei man annehmen kann, daß die von einzelnen Schichten ausgehenden elektrischen Felder steuernd auf ihre Nachbarschaft einwirken. Intrazelluläre Ableitungen, die die Potentialquellen selbst erfassen (Ottoson und Svaetichin^{45-47, 51-54}, Motokawa, Oikawa und Tasaki³⁵, Grüsser und Mitarb.^{25-28, 31}) und denen die Vorstellung von der in Rezeptoren und zwei Ganglien einzuteilenden Retina zugrundeliegt, können dagegen zur Phasenanalyse des ERG erst dann herangezogen werden, wenn die elektrischen Eigenschaften der Zellmembran und die elektrischen Widerstandsbedingungen in ihrer Umgebung genau bekannt sind.

Im Gegensatz zu den ersten Veröffentlichungen von Ottoson und Svaetichin⁴⁵⁻⁴⁷ und Svaetichin⁵¹⁻⁵⁴, die annahmen, daß sich a-, b- und d-Welle des ERG allein durch Interferenz eines Stäbchen- und eines Zapfenpotentials bilde, während die innerhalb von der Rezeptorenschicht liegenden Zellen nur Spikes erzeugen, fanden als erste Tomita u. Mitarb.⁵⁶⁻⁶², dann Brindley⁸ und Müller-Limmroth und Güth⁴¹ ein „intraretinales Potential“, das wahrscheinlich in den Bipolaren entsteht und nach Tomita u. Mitarb. als Generatorpotential für die Optikusaktionen anzusehen ist. Nach Tomita⁵⁶⁻⁶² hat es eine ähnliche Form wie der positive Anteil des ERG, nach Brindley⁸ soll es — da es im Gegensatz zu diesen auch außerhalb des Reizortes nachzuweisen ist — horizontal angeordneten Strukturen zuzuordnen sein, was erklärt, daß dieses Potential an der Bildung des Gesamt-ERG nicht beteiligt sein soll. Nach Tomita u. Mitarb.⁶¹ sollen umgekehrt die intraretinalen Potentiale auf den Reizort beschränkt und die Rezeptorenpotentiale ausgebreitet sein. Nach Brindley⁸ ist dieses Potential sehr empfindlich und ist schon 20 min nach Isolieren des Bulbus nicht mehr nachzuweisen. Bei Temperaturen über 17° C verschwindet es innerhalb weniger Minuten. Das ERG besteht dabei unvermindert weiter. Nach unseren Befunden^{30, 41} entsteht das ERG aus einem in den Rezeptoren mit verschiedener Latenzzeit von Zapfen und Stäbchen gebildeten Potentialpaar, das formell dem Potentialpaar P_{II}—P_{III} der Granitschen Phasenanalyse entspricht. Dabei entsteht die P_{III} entsprechende Phase außerhalb, die P_{II} entsprechende innerhalb der Membrana limitans externa, die wahrscheinlich Träger eines hohen elektrischen Widerstandes ist (bei Brindley^{6, 8} die R-Membran).

Damit kann man annehmen, daß die entgegengesetzte Richtung der Phasen abgriffsbedingt ist. Wahrscheinlich entsteht in der Schicht der Bipolaren ein bei unserer Ableitungsart gleichgerichtetes Potentialpaar. Da dieses dem Rezeptorpotentialpaar ähnlich, und die Richtung seiner Komponenten wahrscheinlich abgriffsbedingt ist, kann es am ERG einen großen Anteil haben, ohne daß sich sein Fehlen in dessen Form bemerkbar zu machen braucht. Unsere bisherige Bezeichnung dieses Potentialpaares als U_{x_1} entsprechend der Form von P_{II} und U_{x_2} entsprechend P_{III} möchten wir künftig in X_{II} entsprechend P_{II} und X_{III} entsprechend P_{III} umändern.

Eine weitere Methode zur ERG-Analyse besteht darin, daß man die Aktionspotentiale schnell aufeinanderfolgender Lichtreize bei Doppel- oder Flimmerbelichtung untersucht. Diese Methode wurde zuerst von *Einhoven* und *Jolly*¹⁸, später u. a. von *Granit* u. Mitarb.²¹⁻²⁴, *Motokawa* u. Mitarb.^{33, 34, 36}, *Dodt* u. Mitarb.¹¹⁻¹⁷, *Monjé*³², *Müller-Limmroth* u. Mitarb.^{37-39, 42}, *Enroth*^{19, 20}, *Armington* und *Biersdorf*² angewandt. Dabei kann man von den einzelnen Phasen die Latenz- und Refraktärzeit entweder selbst untersuchen oder sie dazu benutzen, einzelne Komponenten unter natürlichen Bedingungen zu isolieren. Den Deutungen der Doppelreiz- und Flimmer-ERG lag bisher eine Aufteilung des ERG in eine positive und negative Komponente entsprechend der *Granitschen* Phasenanalyse zugrunde. Dabei zeigt die positive Phase eine deutliche Refraktärzeit im Gegensatz zur negativen Phase, die jederzeit auf Wiederbelichtung reagiert (*Müller-Limmroth* und *Wirth*^{42, 64}, *Andrée* und *Müller-Limmroth*¹). Auffällig ist die Erscheinung der „negative notch“, bzw. der ihr entsprechenden präexcitatorischen Hemmung des Sehnerven (*Granit* und *Ridell*²³, *Enroth*^{19, 20}): Fällt die a-Welle in den Bereich der d-Welle eines vorhergehenden Reizes, bzw. bei kurzen Reizen in die Überlagerung von b- und d-Welle, so kann sie diese mehr oder weniger stark unter Ausbildung eines negativen Einschnittes unterdrücken, wobei aber das neue ERG stets von einem höheren Potentialniveau ausgeht, als das vorhergehende (*Andrée* und *Müller-Limmroth*¹). Ausgehend von den Ergebnissen der Doppelreizmethode interessiert die Frage, wie die Wellen des Flimmer-ERG zustandekommen. Dabei kann man allerdings die Ergebnisse von Einzel- und Doppelreiz-ERG nicht ohne weiteres auf das Flimmer-ERG anwenden. *Enroth*¹⁹ weist darauf hin, daß sich die Latenzzeiten der on- und off-Elemente und der prä- und postexcitatorischen Hemmung z. T. durch die durch das Flimmerlicht selbst erfolgende Adaption teils in übersehbarer, teils in unübersehbarer Weise schon während der Flimmerbelichtung ändern. Demgegenüber soll allerdings die b-Welle stets an ihrer typischen Form erkennbar bleiben (*Granit* und *Ridell*²³). E-Retinae (*Granit*²¹) sollen mit b-Wellen flimmern, während das Flimmer-ERG von I-Retinae bei hohen Frequenzen durch das Verhalten der negativen Phase bestimmt ist. Das Frosch-ERG verhält sich bei schwachen Reizen wie eine E-Retina, bei starken wie eine I-Retina

(Granit und Ridell²³). Da die Flimmerverschmelzungsfrequenz (FVF) zum Verhalten der präexcitatorischen Hemmung in Beziehung steht (Enroth¹⁹), kann man annehmen, daß es sich beim schnellen Flimmer-ERG um eine Aneinanderreihung von „negative notches“ handelt. Da diese aber nur im Bereich der d-Welle vorkommen, müssen die positiven Komponenten des Flimmer-ERG von I-Retinae eine Verschmelzung von b- und d-Welle darstellen (Dodt und Enroth¹⁴), wie sie für Kurzzeit-ERG typisch ist (Müller-Limmroth und Wirth⁴²). Nach Granit und Ridell²³ führt ein in den Beginn des off-Effektes fallender Doppelreiz keine doppelte „negative notch“ herbei, wohl aber eine doppelte d-Welle. Granit und Ridell nehmen an, daß bei I-Retinae das Flimmer-ERG bei Verschmelzung aus off-Effekten besteht, während bei niedrigen Frequenzen der on-Effekt vorherrschen soll. Bezüglich der Optikusaktionen können allerdings sowohl on- als auch off-Reaktionen die Verschmelzungsfrequenz erreichen (Enroth¹⁹). E-Retinae zeigen mit ihrem geringen off-Effekt kaum eine negative notch. Da aber nach Andrée und Müller-Limmroth¹ im Verlauf eines ERG bei gleichstarker Wiederbelichtung eine a-Welle frühestens im Bereich des off-Effektes wieder auftritt, bleibt hier für das Flimmer-ERG nur die b-Welle.

Da durch die Mikroelektrodenteknik bisher noch keine Übereinstimmung in den Ergebnissen und deren Deutung möglich war, soll in der vorliegenden Arbeit die Mikroelektrodenableitung mit der Flimmerlichtmethode kombiniert werden, was eine Modifikation der Versuche ohne zusätzliche unphysiologische Eingriffe am Präparat erlaubt.

Methodik

Die Methodik zu diesen Versuchen s. Müller-Limmroth und Güth⁴⁰. Die Aktionspotentiale der Retina von *Rana esculenta* und *Rana temporaria* wurden mit einer Kapillarmikroelektrode (ϕ 0,5–2 μ), die von der freigelegten Rezeptorenseite her eindringt, aus verschiedenen Retinaschichten gegen eine dem Glaskörper anliegende Elektrode abgeleitet. Die Erdung durch eine zweite großflächige Elektrode erfolgte neben der Mikroelektrode. Über Untersuchungen der intra- und extraretinalen Leistungsbedingungen, sowie über Verzögerungen der eindringenden Elektrode und deren Lokalisation im Gewebe s. Müller-Limmroth und Güth⁴⁰.

Das Präparat: Nach Isolierung des Bulbus wird die vordere Bulbushälfte mit Iris und Linse entfernt. Vom Sklerarand her wird dann ein wenige mm² großes Stück Sklera und Pigmentepithel abgehoben und ebenfalls entfernt, so daß hier die Retina freiliegt. Die Untersuchung erfolgt in einer sauerstoffdurchströmten feuchten Kammer bei 20–25° C.

Die Mikroelektrode: Supremaxglaselektroden mit einem Spitzendurchmesser von 1–2 μ waren zur extrazellulären Ableitung geeignet. Die Kapillare war, um Verbiegungen zu vermeiden, mit einem Palavitmantel, der etwa 2 mm der Spitze freiließ, versteift. Der Übergang auf das Kabel erfolgte von der Füllflüssigkeit, einer 1,5 molaren KCl-Lösung über einen chlorierten Silberstab mit möglichst großer Oberfläche. Um diesen vor Beschädigungen zu schützen, wurde er mit einem Glasröhrchen umgeben, wobei der Zwischenraum mit 1,5 molaren KCl-Agar aufgefüllt wurde (Vorschlag von Andrée). Indifferente- und Erdelektrode bestanden aus Ringer-Agar, 1,5 molarer KCl-Lösung und einem Chlorsilberstab.

Die Belichtungslampe: Licht von einer 50-W-Lampe wird durch eine 5 cm Photooptik auf einen Bereich von 5 mm Durchmesser projiziert. Die Beleuchtungsstärke beträgt dabei 1000—2000 Lux. Die Reizmarkierung erfolgt durch ein Photoelement, die Reizbegrenzung durch einen Photoverschluß, bzw. durch eine rotierende Sektorenscheibe mit gleich großen Hell- und Dunkel-sektoren. Diese Scheibe wurde auf Touren gebracht und während der Belichtung der Motor abgestellt, so daß sie langsam auslief. Zu Belichtungsbeginn lag die Flimmerfrequenz über der Verschmelzungsfrequenz. Die Verzögerung der Scheibe von einer Belichtung zur anderen entsprach etwa einer geometrischen Reihe. Im Ganzen dauerte eine Flimmerbelichtung 5—10 s.

Der Verstärker: Dem symmetrischen Eingang eines Gleichspannungsverstärkers (Tönnies, Freiburg) ist eine Kathodenfolgerstufe vorgeschaltet (Elektrodenwiderstand: 0,5—2 M Ω). Vorverstärker und Kathodenfolger stehen neben dem Präparat im Faraday'schen Käfig. Außerhalb steht der Hauptverstärker mit Sichtrohr. Diesem sind die Braun'schen Röhren des als Registriergerät dienenden Atlas-Elektrokardiographen EM 28 parallelgeschaltet. Die Kurven wurden mit einem von Güth²⁹ konstruierten Maßstab, der sich auf verschiedene Eichwerte einstellen läßt, ausgemessen.

Ergebnisse

In 36 Versuchen wurde das ERG aus verschiedenen Schichten der Retina abgeleitet. Bei Verschieben der Mikroelektrode von der Rezeptorenseite her nimmt zunächst die Amplitude der sich oft in zwei Komponenten (Stäbchen und Zapfen) aufsplittenden a-Welle ab. Bei weiterem Vordringen der Elektrode erfolgt dann relativ rasch die Umkehr der a-Welle, die nun mit der noch nicht umgekehrten b-Welle eine Monophasie bildet. Sodann setzt die Umkehr der b-Welle ein, die sich zunächst als Spitze aus der Monophasie erhebt. Bis zum Ende des Versuchs überschreitet ihre Spitze die Nulllinie meist nicht, so daß man ein zusätzliches Potential mit der Richtung der ursprünglichen b-Welle annehmen muß, das sich nicht umkehrt. Es scheint mit dem intraretinalen Potential (EIRG) von Tomita u. Mitarb.⁵⁶⁻⁶² identisch zu sein. Die Ergebnisse dieses Teiles der Versuche stellen gleichzeitig eine Zusammenfassung der in den vorhergehenden Arbeiten erhobenen Befunde dar und ihre Deutung wurde bereits in der Einleitung gegeben.

In dieser Arbeit sollen die Potentiale besondere Beachtung finden, die bei intraretinaler Ableitung im Flimmer-ERG hervortreten, aber auch im Einzel-ERG sehr deutlich sichtbar sein können: Vor der b-Welle treten bei Umkehr der a-Welle, wenn nach früheren Messungen die Elektrodenspitze die Membrana limitans externa gerade durchsetzt hat, meist zwei scharfe Spitzen auf, die meist gleich-, gelegentlich auch entgegengesetzt gerichtet sind (Abb. 1). Ihr Abstand voneinander entspricht etwa der Dauer des Abfalls zur a-Welle. Die Latenz der ersten Spitze ist etwas kürzer als die der b-Welle (von der Spitze der a-Welle an gemessen). Auch vor dem off-Effekt treten solche Spitzen allerdings weniger regelmäßig und dann häufig einzeln oder entgegengesetzt gerichtet auf. Im Zusammenhang mit den intraretinalen Potentialspitzen ist noch zu bemerken, daß im Rezeptoren-ERG kurz nach der ersten intraretinalen Spitze im Anstieg zur b-Welle eine vorübergehende Ab-

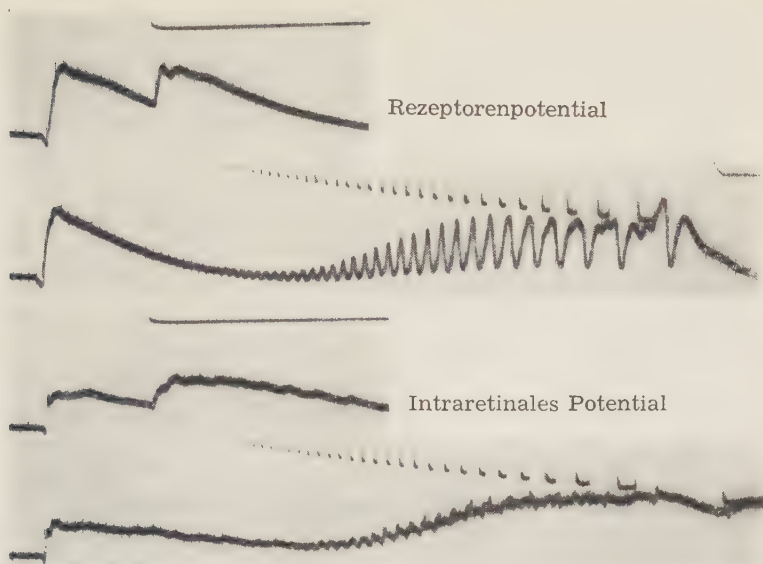


Abb. 1. Das aus drei verschiedenen Schichten abgeleitete Elektoretinogramm mit den zugehörigen Flimmer-ERG.

flachung eintritt, deren Dauer wiederum dem Abstand der intraretinalen Spitzen entspricht, bzw. der Dauer des a-Wellen-Abfalls.

In jedem Fall, wenn sich nach Verschieben der differentiellen Elektrode eine Änderung im Potentialverlauf ergab, wurde nach dem Einzel-ERG ein Flimmer-ERG mit abfallender Reizfrequenz aufgenommen, so daß zu jeder Phase der ERG-Umkehr ein Flimmer-ERG vorliegt.

Zur Auswertung der Versuchsergebnisse wurde zuerst eine Phasenanalyse der Einzel-ERG vorgenommen, in der sich unter Berücksichtigung der zusätzlichen intraretinalen Potentialspitzen unsere früheren Befunde bestätigten (Müller-Limmroth und Güth⁴¹). Außerdem wurde versucht, im Flimmer-ERG die Verschmelzungsfrequenz der einzelnen Phasen festzustellen, bzw. die Verschmelzungsfrequenz von ERG, in denen die verschiedenen Phasen vorherrschen. Die Verschmelzungsfrequenz wurde immer dann als erreicht angesehen, wenn wie bei Enroth¹⁹ in den Optikusspikes die im ERG immer vorhandenen, wahrscheinlich zum Teil artefiziell bedingten Oszillationen der Reizfrequenz entsprachen. Die Verschmelzungsfrequenz hängt von der Dauer und Intensität der bei uns oberhalb der Verschmelzungsfrequenz liegenden Vorbelichtung ab. Darüber hinaus wird die Definition der Verschmelzungsfrequenz dadurch erschwert, daß vor der endgültigen Verschmelzung einzelne Flimmerwellen ausfallen (s. auch Enroth¹⁹). Den vorliegenden Ergebnissen wurde jedoch grundsätzlich die endgültige Verschmelzungsfrequenz zugrundegelegt. Die Oszillationen des ERG auf Grund ihrer Latenzzeit

als Flimmer-Wellen zu identifizieren, ist nicht möglich, da die Latenz der Wellen von der Reizfrequenz abhängt (Enroth¹⁹). Die stark streuende Verschmelzungsfrequenz war von der Amplitude des zugehörigen Einzel-Reiz-ERG und von der Strichdicke der Kurven unabhängig. Eine Abhängigkeit der Verschmelzungsfrequenz von den im Einzel-ERG vorherrschenden Phasen war nicht sicher nachweisbar. Es entstand jedoch der Eindruck, daß sie während der Umkehr etwas absinkt. Im Bereich der Verschmelzungsfrequenz sind die Flimmerwellen sinusförmig, gleichgültig, aus welcher Schicht sie abgeleitet werden. Ihre Amplitude scheint im Allgemeinen bei Umkehr der a-Welle etwas abzusinken. Das Flimmer-ERG, in dem die Rezeptorenphasen P_{II} und P_{III} vorherrschen, behält seine einfache Wellenform bis zu einer Frequenz von 7—10 Belichtungen/s bei. Dann macht sich im Gipfel der Flimmerwellen ein Einschnitt bemerkbar, bei 5 Belichtungen/s sind im ERG deutlich zwei Wellen voneinander zu unterscheiden. Das intraretinal abgeleitete ERG wird bei wesentlich höheren Frequenzen von etwa 15—20 Belichtungen/s an polyphasisch, daran erkennbar, daß sich die sinusförmigen Wellen durch Auftreten einer Potentialspitze in sägezahnförmige Potentiale verwandeln. Bei 10—15 Belichtungen/s gehen diese häufig in Doppelspitzen über, die bei niedrigerer Frequenz auseinanderrücken. Danach erfolgt eine Aufspaltung der aus den sinusförmigen Potentialen hervorgehenden langsamen Wellen (Abb. 1). Man muß dieses polyphasische, intraretinal abgeleitete Flimmer-ERG wohl als ein Gemisch von intraretinalen Potentialen und fortgeleiteten Rezeptorpotentialen ansehen, wobei sich die einzelnen, dem Beginn und Ende der Belichtung zugehörigen Wellen bei Verringerung der Flimmerfrequenz unter gleichzeitiger Änderung der Latenzzeit in völlig unübersichtlicher Weise gegeneinander verschieben. Eine Phasenanalyse auf Grund von Latenzzeitmessungen ist darum nur dann möglich, wenn ERG verschiedener Schichten gleichzeitig registriert werden.

Es bleibt als Erkennungsmerkmal der einzelnen Wellen nur ihre Form. Nach Dodt und Wirth¹⁷ behält die b-Welle bei Flimmerbelichtung ihre typische Form bei, so daß ihr Auftreten, bzw. das Auftreten von P_{II} im Flimmer-ERG sichtbar sein müßte, wobei allerdings bei höheren Frequenzen mit einer Formveränderung durch Überlagerung der d-Welle zu rechnen ist. Die P_{III} zugehörigen Wellen zeigen im Flimmer-ERG keine typische Form, wohl aber bestimmte Anteile des intraretinal abgeleiteten ERG, vor allem die oben beschriebenen Spitzen, die bei Umkehr der a-Welle an ihrer Stelle, bzw. vor der d-Welle erscheinen. Eine an ihrer Form erkennbare b-Welle entwickelt sich erst dann, wenn die oberflächlich abgeleiteten ERG polyphasisch werden. Die bei sehr niedriger Flimmerfrequenz von etwa 3/s sichtbare b-Welle läßt sich in ihrer Entwicklung bis etwa 8/s verfolgen, wo sie eine kleine Unebenheit im Anstieg zu den bis dahin sinusförmigen Wellen bildet, bzw. einen Einschnitt im Gipfel der Wellen. Es wäre denkbar, daß die Refraktärzeit der Phase P_{II} bei höherer Flimmerfrequenz ein Auftreten der b-Welle ver-

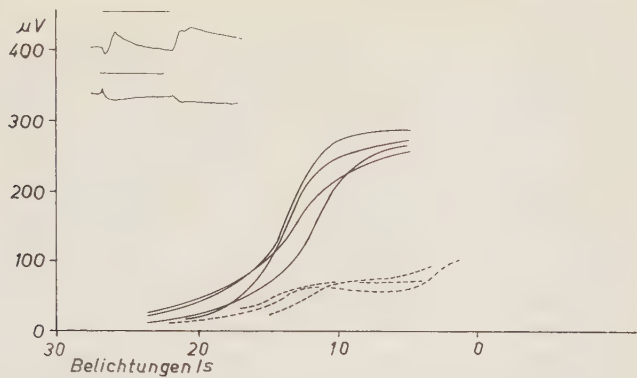


Abb. 2. Das Verhältnis zwischen Flimmerfrequenz und der Amplitude der einzelnen Wellen des ERG.

hindert. Dann müßte allerdings in dem Augenblick, in dem die b-Welle sichtbar wird, ein deutlicher Amplitudenanstieg der Wellen auftreten. Das ist aber nicht der Fall, so daß man annehmen muß, daß entsprechend den von *Granit* und *Ridell*²³ gefundenen Ergebnissen bei Doppelbelichtung sich ein völlig einheitlich erscheinendes Potential aus b- und d-Welle bildet. In dem Augenblick (10/s), in dem b- und d-Welle auseinander zu rücken beginnen, entsteht tatsächlich eine Abflachung in der Relation zwischen ERG-Amplitude und Reizfrequenz (Abb. 2). Im intraretinalen Potential ist bei der Reizfrequenz von 8/s keine Änderung der Potentialform zu erkennen. Daraus kann man schließen, daß die Rezeptorpotentiale — zumindest P_{II} — an den langsamen intraretinalen Potentialen unbeteiligt sind und daß das intraretinale Potential X_{II} selbständig entsteht. Zudem werden die intraretinalen Potentiale schon bei höherer Flimmerfrequenz polyphasisch als die Rezeptoren-ERG, was für eine höhere Verschmelzungsfrequenz ihrer Komponenten spricht.

Die verschiedene Natur der beiden Potentialgruppen wird aber bei Betrachtung der Relation zwischen Amplitude und Frequenz der einzelnen Wellen besonders deutlich (Abb. 2). Während die Rezeptorpotentiale (ausgezogene Kurven in Abb. 2) bei Abnahme der Reizfrequenz, bzw. Zunahme der Dauer des Einzelreizes auf ein Vielfaches der Amplitude der Wellen bei Verschmelzungsfrequenz ansteigen, haben die intraretinalen Potentiale (gestrichelte Kurven in Abb. 2) bei hohen Reizfrequenzen in etwa die gleiche Amplitude wie die Rezeptorpotentiale, vergrößern sich aber bei niedriger Frequenz nur um das 3- bis 4-fache. Zeichnet man die Amplitude der Rezeptorpotentiale gegen die Flimmerfrequenz auf, so erhält man eine S-förmige Kurve, die von der Verschmelzungsfrequenz an zunächst langsam, dann immer steiler ansteigt. Der steilste Teil der Kurve mit ihrem Wendepunkt liegt bei 15 Belichtungen/s. Oberhalb wird sie wieder flacher und fällt bis zu den niedrigen Frequenzen oft wieder etwas ab. Es ist deutlich sichtbar, daß der Ampli-

tudenanstieg dort beendet ist, wo die b-Welle aus den Flimmerwellen heraustritt.

Regelmäßiger als im intraretinalen Einzel-ERG treten in den entsprechenden Flimmer-ERG die schon erwähnten positiven und negativen Spitzen auf. Ihre Dauer läßt sich bei der langsamen Filmgeschwindigkeit von etwa 3 cm/s nicht bestimmen. Ihre Amplitude ist auffallend konstant. Häufig kehren sich diese Spitzen bei Veränderung der Flimmerfrequenz um, bzw. kommen bei verminderter Flimmerfrequenz neue oft anders ausgerichtete Spitzen hinzu. Einerseits ist unwahrscheinlich, daß es sich bei diesen Spitzen um Interferenzphänomene handelt; denn im ERG sind keine Gleichspannungskomponenten entsprechender Anstiegssteilheit bekannt. Auch könnten bei der schon erwähnten Latenzzeitverschiebung bei veränderter Flimmerfrequenz solche Spitzen nur vorübergehend zufällig auftreten. Andererseits sind in anderen Versuchen Interferenzphänomene unverkennbar, indem z. B. manchmal die Umkehr der Spitzen nach vorübergehendem Verschwinden erfolgt. Man sieht jedoch in diesen Versuchen niemals, daß an die Stelle der Spitzen Gleichspannungspotentiale treten, höchstens lösen sie sich in mehrere neue Potentialspitzen auf. Oft sieht es so aus, als ob sie durch Interferenz zweier entgegengesetzter Potentiale mit steilem Anstieg und etwas flacherem Abfall entstehen. Das Potential kürzerer Latenzzeit bestimmt dann die Richtung der resultierenden Spitze. Oft verschwinden sie bei niedrigerer Flimmerfrequenz ganz, entsprechend der Tatsache, daß im Einzel-ERG die Spitzen seltener als im Flimmer-ERG zu sehen sind. Bei hoher Flimmerfrequenz machen sich die Spitzenpotentiale dadurch bemerkbar, daß sie die zunächst sinusförmigen in sägezahnförmige Flimmerwellen verwandeln. Verhältnismäßig plötzlich, oft von einer Belichtung zur anderen, verwandelt sich der steile Potentialanstieg in eine Spitze, die dann mit ziemlich konstanter Amplitude bestehen bleibt. Das Auftreten dieser Potentialspitzen fällt mit dem steilen Anstieg der Amplitude der Rezeptorpotentiale zusammen. Die Verwandlung der Einzel- in Doppelspitzen scheint keinen Einfluß auf das Rezeptorpotential zu haben. Daß die Potentialspitzen bei mittlerer Flimmerfrequenz in der Einzahl häufiger als die Doppelspitzen auftreten, die mit niedrigerer Reizfrequenz auseinanderrücken, wobei die hinzukommende Spitze vor oder auch hinter der schon vorhandenen erscheinen kann, daß außerdem die Spitzen nach längerer Reizdauer wieder verschwinden können („sustained“ und „non sustained“ flickering), erinnert an die Eigenschaften, die *Enroth*¹⁹ für die on-, off- und on-off-Elemente des Gangl. nervi optici beschrieben hat. Daß andererseits die Spitzen weiter auseinanderrücken, als der Zunahme der Einzelreizdauer entspricht, braucht bei der Latenzzeitzunahme unter Abnahme der Flimmerfrequenz kein Gegenargument zu sein, so daß die Frage zu diskutieren ist, ob es sich bei den Spitzen um synchronisierte Spikes oder ein Generatorpotential der Optikusspikes handelt. Andererseits ist darauf hinzuweisen, daß die Spitzen im on-Effekt häufig doppelt auftreten.

Diskussion

Eines der feinsten Kriterien für die Reaktionsfähigkeit und die physiologische Bedeutung der ERG-Komponenten ist die Flimmerverschmelzungsfrequenz. Man sollte annehmen, daß nur die Komponenten, die die Rezeptorenverschmelzungsfrequenz erreichen, für die Reizleitung unmittelbar von Bedeutung sind, während die anderen Phasen Regulationsvorgängen dienen könnten. Auf die Schwierigkeit, brauchbare Werte für die Verschmelzungsfrequenz festzustellen, und die Definition der Verschmelzungsfrequenz wurde in der Darstellung der Ergebnisse hingewiesen. Wahrscheinlich bieten für ihre Feststellung die nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz reagierenden Spikes noch die besten Kriterien. Sichere Angaben lassen sich vielleicht auch bei Anwendung der von *Granit* und *Wirth*²⁴ angegebenen Resonanzmethode machen. Daß die Verschmelzungsfrequenz bei den ERG verschiedener Schichten unabhängig von der Amplitude der Einzelbelichtungspotentiale ist und daß bei Verschmelzungsfrequenz die Potentialform bei allen Ableitungsarten gleich ist, könnte dafür sprechen, daß durch die hohe Flimmerfrequenz ein im ganzen Retinaquerschnitt entstehendes Potential isoliert wird, vielleicht der hypothetische Primärvorgang, der, ehe die Schwelle des durch ihn ausgeklinkten ERG erreicht wird, eine Erregungsleitung ermöglicht, ohne allerdings einen Flimmereindruck vermitteln zu können. Die Amplitude des Primärvorganges soll in etwa dem *Bunsen-Roscoeschen* Gesetz folgen. Erreichen bei bestimmter Einzelreizdauer die Wellen einen Schwellenwert für das übrige ERG, so wird eine Flimmerempfindung möglich. Dieser Vorstellung widerspricht allerdings, daß tatsächlich die Verschmelzungsfrequenz des ERG nicht über der subjektiven liegt.

Beim Rezeptoren-ERG gehen diese Flimmerwellen kontinuierlich in die weniger frequenten über. Danach sollte man annehmen, daß sie den gleichen Ursprung wie diese haben, also wahrscheinlich P_{III} zugehören. Bei der insgesamt geringeren Amplitude des intraretinal abgeleiteten Potentialgemisches muß der Rezeptorenanteil gering sein, damit müßten auch die hochfrequenten Wellen sehr klein sein, wenn sie mit den Rezeptorpotentialen identisch sind. Höchstens müßte die geringe Amplitude des intraretinalen Potentials durch die deutlichen Interferenzerscheinungen bedingt sein. Ein Einfluß des Rezeptorpotentials müßte dann aber bei der Flimmerfrequenz sichtbar sein, bei der bei oberflächlicher Ableitung deutlich die b-Welle in Erscheinung tritt. Wir möchten annehmen, daß die intraretinal abgeleiteten schnellen Flimmerwellen einem der langsamen intraretinalen Potentiale zuzuordnen sind.

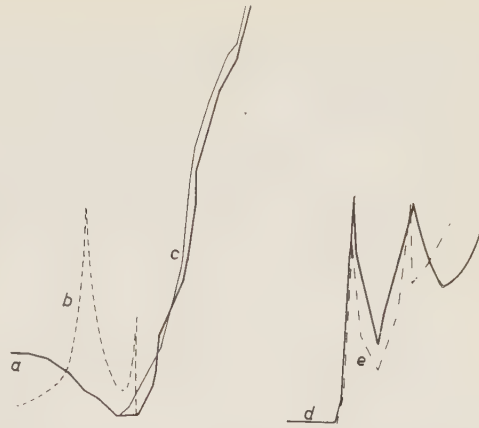
Eine auffällige Erscheinung in dem intraretinal abgeleiteten Flimmerpotential sind die positiven und negativen Spitzen. Da ihre Amplitude viel weniger von der Flimmerfrequenz abhängt als die der Gleichspannungspotentiale, treten sie nach ihrer Verschmelzungsfrequenz plötzlich auf, so daß man sagen kann, daß sie bei hoher Flimmerfrequenz an der Erregungsleitung unbeteiligt sind und somit sekundären Vorgängen

dienen müssen und zwar — falls es sich um Vorgänge der Kontrastbildung und Erregungseinschränkung handelt — um Anteile der horizontalen Kontrastbildung, da ja die vertikale, zeitliche Kontrastbildung bis zur Verschmelzungsfrequenz funktioniert. Handelt es sich bei diesen Potentialen um synchronisierte Spikes, dann müßten sie bis zur Verschmelzungsfrequenz nachweisbar sein. Das in vielen Versuchen ziemlich konstante Auftreten der Spitzen spricht — wie schon erwähnt — gegen eine Interferenz zwischen den bekannten Gleichspannungspotentialen. Bei Änderung der Latenzzeit einer Komponente müßte ein Gleichspannungspotential an die Stelle der Spitze treten. Dagegen treten bei Auseinanderrücken der Komponenten Potentiale sehr steilen Anstiegs und exponentiellen Abfalls in Erscheinung. Durch Interferenz solcher Potentialformen wären auch die besonders vor der d-Welle entstehenden aus einer positiven und einer negativen Spitze bestehenden Schwan- kungen zu erklären. Ihrer Form nach könnten diese Spitzen Dendriten- potentiale darstellen. Es ist denkbar, daß die Gesamtheit dieser durch einen Lichtblitz gleichzeitig ausgelösten Potentiale in einer Richtung zwischen differenter und indifferenter Elektrode als Spitze abgeleitet wird, und daß die Erregung einer Einzelstruktur — vielleicht eines Dendriten —, wenn sie die Spitze der Elektrode passiert, in umgekehrter Richtung mit dem Summenpotential interferiert. Auf diese Weise läßt sich erklären, daß die Interferenz der Potentiale über große Frequenzunterschiede hin nachweisbar ist. Bei längeren Belichtungen liegen die Spitzenpotentiale nicht mehr so nahe beieinander, zumal der Intensitätsanstieg der Einzel- belichtung bei unserer Versuchsanordnung mit nachlassender Flimmer- frequenz immer flacher wird, so daß die Spitzen bei langsamen Fre- quenzen meist, nachdem sie sich in eine Reihe von Einzelpotentialen aufgesplittert haben, verschwinden. Der exponentielle Abfall der Spitzen kann vielleicht Ausdruck für eine Leitung mit Dekrement sein, oder durch seltenere mit größerer Latenz entstehende Potentiale bedingt sein. Daß bei unseren Versuchen bei Einzelbelichtung die Spitzen wieder auf- treten, kann daran liegen, daß hier der Intensitätsanstieg sehr steil ist.

Vergleicht man die Rezeptoren-ERG mit ihren großen langsamen Schwankungen mit dem intraretinalen ERG, bei dem die großen Po- tentiale durch Spitzen ersetzt sind, so entsteht besonders bei den Flimmer- ERG der Eindruck, als ob es sich bei einem Anteil des intraretinalen Potentials um einen Differentialquotienten des Rezeptorpotentials han- deln könnte. In dem verhältnismäßig gleichmäßig auftretenden on-Effekt lassen sich die Verhältnisse am besten untersuchen. Tatsächlich bekommt man bei graphischer Integration der intraretinalen Doppelspitzen den Anstieg der b-Welle mit der typischen vorübergehenden Abflachung. Es kann sich bei den Doppelspitzen nicht umgekehrt um den Differential- quotienten der b-Welle handeln, da die Spitzen etwas früher auftreten als die b-Welle und ihre vorübergehende Abflachung. Weiterhin läßt sich durch graphische Differenzierung die Vermutung bestätigen, daß we- nigstens rein formal die Doppelspitzen dem gleichgerichteten 2. Differen-

Abb. 3. Der aus einem Versuch übertragene Abfall der a-Welle und b-Wellenanstieg und der intraretinal abgeleitete on-Effekt. Dazu der gleichgerichtete 2. Differentialquotient des a-Wellenabfalls, dessen Integral und die Summe von beiden.

- a. a-Welle und Anstieg der b-Welle
 b. Gleichgerichteter zweiter Differentialquotient des Abfalls der a-Welle.
 c. Integral von b.
 d. Intraretinal abgeleitetes Potential.
 e. Summe von b und c.



tialquotienten des a-Wellenabfalls entsprechen, allerdings um etwas weniger als die Latenzzeit der b-Welle gegen die a-Welle verschoben. In einigen Versuchen ist es möglich, durch Bildung des gleichgerichteten 2. Differentialquotienten des a-Wellenabfalls und anschließendes Integrieren die b-Welle zu konstruieren und durch Addieren der in ihrer Amplitude verminderten b-Welle zu den Doppelspitzen unter Berücksichtigung der jeweiligen Latenzzeiten die Form des intraretinalen on-Effektes zu gewinnen (Abb. 3). Die Interferenzerscheinungen im intraretinalen Potential sprechen — wie beschrieben — für eine horizontale Ausbreitung. Ebenso breitet sich nach Tomita, Mizuno und Ida⁶¹ die b-Welle nach lokaler Belichtung über die ganze Retinaoberfläche aus, ein Hinweis auf den funktionellen Zusammenhang zwischen beiden Komponenten. Nach Brindley⁸ sind allerdings die Rezeptorpotentiale im Gegensatz zu den intraretinalen auf den Reizort beschränkt.

Differentialquotienten könnten als Vorfühlregler (Wagner⁶³) in der Retina zur Kontrastvergrößerung dienen, da die Anstiegssteilheit beim 2. Differentialquotienten in diesem Falle sehr groß ist. Zunächst könnte man deshalb an eine zeitliche Kontrastbildung denken. Die niedrige Verschmelzungsfrequenz spricht jedoch eher dafür, daß die Vorgänge der räumlichen Kontrastbildung dienen könnten. Die Befunde u. a. von Autrum³, Ratliff⁴⁸, Ditchburn und Ginsborg¹⁰, Riggs, Ratliff, Cornsweet und Cornsweet⁵⁰, Riggs, Armington und Ratliff⁴⁹, nach denen die Erkennung eines Bildes nur dann möglich ist, wenn sich dieses auf der Retina bewegt, lassen jedoch darauf schließen, wie eng hier die horizontal und vertikal ausgerichteten Mechanismen funktionell zusammenhängen. Vielleicht dient die Integration einer Kontrolle der gesamten Erregung. Jedenfalls zeigt sie die Wechselwirkung zwischen Rezeptoren und tieferen Retinaschichten an, wie sie von Autrum⁴ für die Insektenretina beobachtet wurde.

Zusammenfassung

Durch Mikroelektroden wurden die Aktionspotentiale der Retina aus verschiedenen Schichten abgeleitet. In den intraretinal abgeleiteten Flimmer-ERG wurden häufiger als in den Einzel-ERG der gleichen Schicht Potentialspitzen beobachtet, die durch Interferenz entgegengesetzter kurz dauernder Potentialzacken zu entstehen scheinen und vielleicht Dendritenpotentiale der äußeren Faserschicht darstellen. Formell entsprechen diese Potentiale dem zweiten gleichgerichteten Differentialquotienten des a-Wellenabfalls, ihr Integrital stellt den Anstieg der b-Welle dar. Amplitude und Verschmelzungsfrequenz der einzelnen Potentiale geben Hinweise auf ihren funktionellen Zusammenhang.

Summary

The action potentials of various layers of the retina have been lead off by means of micro-electrodes. Spikes of the potentials in the electroretinograms lead off from the same intraretinal parts have been observed more frequently after stimulation by flashing-lights than after single stimulation; the spikes of the potential seem to originate from the interference of short lasting peaks of the potential with opposite direction and represent probably potentials of the dendrites of the external retinal layers. The formula of these potentials corresponds to the second differential quotient of the a-wave-slope, and its integral represents the rise of the b-wave. The amplitude and the fusion-frequency of the single potentials refer to the functional connection.

Résumé

On dérive à l'aide de microélectrodes le potentiel d'action de la rétine sur différentes couches. Dans l'ERG à scintillement dérivé à l'intérieur de la rétine on observe plus souvent que dans les ERG ordinaires les mêmes pointes de potentiel de couche qui paraissent être produites par l'interférence de pointes de potentiel de courte durée et représentent peut-être des potentiels de dendrites des couches fibreuses extérieures. D'une façon formelle ces potentiels correspondent au deuxième quotient différentiel redressé de la chute de la courbe a, son intégrale représente la montée de la courbe b. L'amplitude et la fréquence de fusion des divers potentiels donnent des indications sur leurs relations fonctionnelles.

Schrifttum

- 1 *Andrée, G.* u. *W. Müller-Limmroth*, *Zschr. Biol.* **160** (1954): 395 — 2 *Armington, J. C.* u. *W. R. Biersdorf*, *J. Optic. Soc. Am.* **46** (1956): 393 — 3 *Autrum, H.*, *Die Umschau* **1954**, 1 — 4 *ders.*, ebda. **1954**, 4 — 5 *Barlow, H. B.*, *J. Physiol.* **119** (1953): 58 — 6 *Brindley, G. S.*, *J. Physiol.* **134** (1956): 339 — 7 *ders.*, ebda. **134** (1956): 353 — 8 *ders.*, ebda. **134** (1956): 360 — 9 *ders.*, ebda. **140** (1958): 247 — 10 *Ditchburn, R. W.* u. *B. L. Ginsborg*, *J. Physiol.* **119** (1953): 1 — 11 *Dodt, E.*, *Nature* **168** (1951): 738 — 12 *ders.*, *Experientia* **10** (1954): 330 — 13 *ders.*, ebda. **12** (1956): 34 — 14 *Dodt, E.* u. *Ch. Enroth*, *Acta physiol. Scand.* **30** (1954): 375 — 15 *Dodt, E.* u. *J. Heck*, *Pflügers Arch.* **259** (1954): 226 — 16 *Dodt, E.* u. *J. Wadsten*, *Acta Ophth.* **32** (1954): 165 — 17 *Dodt, E.* u. *A. Wirth*, *Acta physiol. Scand.* **30** (1953): 80 — 18 *Einthoven, W.* u. *W. A. Jolly*, *Quart. J. Exper. Physiol.* **1** (1908): 373 — 19 *Enroth, Ch.*, *Acta physiol. Scand.* **27** Suppl. 100 (1952) — 20 *ders.*, ebda. **29** (1953): 1 — 21 *Granit, R.*, *Sensory Mechanisms of the Retina*, Oxford 1947 — 22 *ders.*, *Receptors and Sensory Perception*. Yale 1955 — 23 *Granit, R.* u. *L. A. Ridell*, *J. Physiol.* **81** (1934): 1 — 24 *Granit, R.* u. *A. Wirth*, *J. Physiol.* **122** (1953): 386 — 25 *Grüsser, O. J.*, *Naturwiss.* **44** (1957): 522 — 26 *Grüsser, O. J.* u. *O. Creutzfeldt*, *Pflügers Arch.* **263** (1957): 668 — 27 *Grüsser, O. J.* u. *H. Kapp*, *Pflügers Arch.* **266** (1958): 111 — 28 *Grüsser, O. J.* u. *C. Rabelo*, *Pflügers Arch.*

- 265 (1958): 501 — 29 Güth, V., Pflügers Arch. **267** (1958): 417 — 30 Güth, V. u. W. Müller-Limmroth, Zschr. Biol. **110** (1958): 183 — 31 Jung, R., O. Creutzfeldt u. O. J. Grüsser, Dtsch. med. Wschr. **1957**: 1050 — 32 Monjé, M., Pflügers Arch. **255** (1952): 499 — 33 Motokawa, K., J. Neurophysiol. **12** (1949): 291 u. 475 — 34 Motokawa, K. u. M. Ebe, Tohoku J. Exper. Med. **54** (1951): 215 — 35 Motokawa, K., T. Oikawa u. T. Tasaki, J. Neurophysiol. **20** (1957): 186 — 36 Motokawa, K., E. Suzuki u. Y. Ooba, Tohoku J. Exper. Med. **64** (1956): 2 — 37 Müller-Limmroth, W., Pflügers Arch. **254** (1951): 155 — 38 Müller-Limmroth, W. u. G. Andrée, Zschr. Biol. **105** (1953): 324 — 39 dies., Pflügers Arch. **257** (1953): 216 — 40 Müller-Limmroth, W. u. V. Güth, Zschr. Biol. **108** (1956): 266 — 41 dies., ebda. **110** (1958): 161 — 42 Müller-Limmroth, H. u. W. Wirth, Zschr. Biol. **107** (1955): 444 — 43 Noell, W. K., Amer. J. Physiol. **170** (1952): 217 — 44 ders., Amer. J. Ophthalm. **38** (1954): 78 — 45 Ottoson, D. u. G. Svaetichin, Cold Spring Harb. Symp. **17** (1952): 165 — 46 dies., Acta Physiol. Scand. **29** (1953): 31 — 47 dies., ebda. Suppl. 106 1953 — 48 Ratliff, F., J. Exper. Psychol. **43** (1952): 163 — 49 Riggs, L. A., J. C. Armington u. F. Ratliff, J. Optic. Soc. Amer. **44** (1954): 315 — 50 Riggs, L. A., F. Ratliff, J. C. Cornsweet u. T. N. Cornsweet, J. Optic. Soc. Amer. **43** (1953): 495 — 51 Svaetichin, G., Acta Physiol. Scand. **24** Suppl. 86 (1951): 5; 15 — 52 ders., ebda. **29** Suppl. 106, 1953 — 53 ders., ebda. **39** Suppl. 134, 1956 — 54 Svaetichin, G. u. R. Jonasson, Acta Physiol. Scand. **39** (1956), Suppl. 134 — 55 Tirala, L., Arch. Anat. Physiol. **1917**: 161 — 56 Tomita, T., Jap. J. Physiol. **1** (1950): 110 — 57 ders., ebda. **6** (1956): 327 — 58 ders., ebda. **7** (1957): 80 — 59 Tomita, T. u. A. Funaishi, J. Neurophysiol. **15** (1952): 75 — 60 Tomita, T., A. Funaishi u. H. Shino, Jap. J. Physiol. **2** (1951): 147 — 61 Tomita, T., H. Mizuno u. T. Ida, Jap. J. Physiol. **2** (1952): 171 — 62 Tomita, T. u. Y. Torihama, Jap. J. Physiol. **6** (1956): 118 — 63 Wagner, R., Probleme und Beispiele biologischer Regelung. Stuttgart 1954 — 64 Wirth, W. u. W. Müller-Limmroth, Zschr. Biol. **108** (1955): 32 — 65 Wohlzogen, F. X., Zschr. Biol. **108** (1956): 217

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Graz
(Vorstand: Prof. Dr. R. Rigler)*

Zum Mechanismus der Inaktivierung von ACTH und β -MSH durch Ascorbinsäure*

Von R. Pailer, E. Rossipal und R. Rigler

Eingegangen am 16. Juli 1958

Am hiesigen Institut wurde vor einigen Jahren anlässlich von ACTH-Intermedin-Untersuchungen festgestellt, daß Ascorbinsäure in vitro die melanophorenexpandierende Aktivität der die genannten Hormone enthaltenden Präparate vernichtet¹. Dieser Befund war in weiterer Folge für *Holzbauer* und *Walter*² Anlaß, den destruierenden Ascorbinsäureeinfluß auf ACTH auch hinsichtlich dessen corticotroper Wirkung zu untersuchen. Es sollte dabei geprüft werden, ob die durch Ascorbinsäure bewirkte, bisher nur im Melanophorentest nachgewiesene Strukturänderung der ACTH-Bausteine auch die für den Nebenniereneffekt zuständigen Aminosäuren erfaßt. Aus Versuchen von *Li*³ und Mitarbeitern geht hervor, daß keineswegs nur das gesamte aus 39 Aminosäuren bestehende ACTH-Molekül Melanophorenwirkung besitzt. Die Behandlung von α -Corticotropin mit Alkali unter gleichzeitiger Wärmeanwendung hat eine deutliche Zunahme der melanophorenexpandierenden, allerdings auch einen Verlust der im Sayers-Test geprüften nebennierenascorbinsäuresenkenden Wirkung zur Folge. *Holzbauer* und *Walter* fanden, daß auch die nebennierenascorbinsäuresenkende Wirkung durch Vitamin C in vitro verringert wird. Diesen Angaben widersprachen *Dedman*, *Farmer* und *Morris*⁴, sich auf eigene, unter identischen Bedingungen durchgeführte Versuche stützend, wobei sie die Diskrepanz in den Ergebnissen auf eine durch den Ascorbinsäurezusatz möglicherweise ausgelöste Aktivierung proteolytischer Fermente in dem von den Voruntersuchern verwendeten verhältnismäßig wenig gereinigten ACTH-Präparat zurückführten. Da dieser Einwand im Prinzip auch die eingangs angeführten Beobachtungen von *Rigler* und *Holzbauer*¹ trifft, wurde ihre Wiederholung mittels eines möglichst gereinigten melanophorenstimulierenden Hormons angestrebt.

* Herrn Prof. Dr. R. Wagner zum 65. Geburtstag mit den besten Glückwünschen gewidmet.

Es stand zu diesem Zweck ein von *Porath* und Mitarb.⁵ hergestelltes β -MSH mit 1500 Landgrebeeinheiten/mg zur Verfügung, dessen Überlassung wir Frau Dr. *Holzbauer* (Edinburgh) verdanken.

Methodik

Die quantitative Auswertung des zur Verfügung stehenden fast ballaststofffreien melanocytenstimulierenden Hormons erfolgte mit geringen Abänderungen, bedingt durch Verwendung eines photoelektrischen Meßgerätes (Elko II der Fa. Zeiß) an Stelle des bisher benützten Stufenphotometers, in der bislang geübten, sich an *Frieden*, *Fishbein* und *Hisaw*⁶ anlehnenden Weise. Sie beruht auf der Verfolgung der unter unmittelbarem Hormoneinfluß zustandekommenden Lichtdurchlässigkeitsänderung isolierter Froschhautstücke. Gegenüber der Prüfung am hypophysenlosen ganzen Frosch besitzt diese Methode neben dem Vorzug der leichten Handhabung noch den der einfachen statistischen Auswertungsmöglichkeit, insofern zu einem Versuch gleichzeitig mehrere (mindestens 6) Hautstücke ein- und desselben Tieres herangezogen werden können. Hierzu kommt als weiterer Vorteil die um mindestens 2 Zehnerpotenzen größere Empfindlichkeit, dank deren sich nach *Hudson* und *Bentley*⁷ das β -MSH an der isolierten Froschhaut in 100 bis 150 mal kleinerer Menge als am Ganztier nachweisen läßt. Entsprechend hier vorliegender Erfahrungen bedarf es allerdings der Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen, die im Folgenden geschildert werden sollen.

Als zweckmäßig erwies sich, dem Versuchstier (*Rana esculenta*) nach erfolgter Tötung symmetrische, etwa 1,5 cm im Geviert messende Hautstücke vom Rücken, von den Ober- und Unterschenkeln zu entnehmen. Nach Entfernung des subcutanen Gewebes und allenfalls der Cutis anhaftender größerer Gefäße bleiben die Hautstücke eine Zeitlang in Ringerlösung. Sie werden sodann zwischen schwarze Plexiglasrähmchen von 1 cm² lichter Weite, die sich mit ihrem Rand fugenlos in Planküvetten des Elektrophotometers einsetzen lassen, eingeklemmt bzw. eingespannt. Durch Verwendung der schwarzen Rähmchen gelangt nur Licht zur Messung, welches ausschließlich die von Druckeinwirkung verschonten und darum unverändert reagierenden Hautpartien passiert hat. Diese Hautanteile wählt man so, daß sie möglichst gleich viele und gleich große Pigmentflecke enthalten. Als besonders geeignet erweisen sich dabei die dorsalen Hautpartien der Extremitäten und bei der uns zur Verfügung stehenden Esculentavarietät auch die Rückenhaut. Die mit den Hautproben armierten Rähmchen werden in ebensovielen mit Ringerlösung beschickte Planküvetten von 1 cm Schichtdicke eingesetzt. Da Tageslicht nach den Beobachtungen von *Zettner*⁸ im Gegensatz zu langwelligem die Chromatophoren der isolierten Froschhaut expandiert, müssen diese Küvetten in der Zeit zwischen den Messungen im Dunkeln gehalten, bzw. die Messungen selbst unter Vorsatz eines Rotfilters durchgeführt werden. Verwendet wurde das Zeiß-Filter S 72 E 54. Die Lichtdurchlässigkeit der Hautstücke wird dabei im Vergleich zu der einer Standardtuschelösung bestimmt. Zweckmäßigerweise wird deren Konzentration so gewählt, daß die Extinktionswerte für die Hautstücke zwischen 0,1 und 0,3 liegen. So ist es möglich, eine während der RuheEinstellung noch auftretende Ballung der Chromatophoren zu registrieren. Letzten Endes kommt es darauf an, den Versuch von einem sich möglichst nicht mehr änderndem Ausgangswert zu beginnen.

Bei dem noch in äußerst starker Verdünnung wirksamen β -MSH ist ferner auf dessen Adsorption an Glasoberflächen zu achten, von denen es nach und nach in chemisch nicht mehr nachweisbaren, wohl aber an den Chromatophoren noch wirksamen Mengen abgegeben werden kann. Ähnliches wurde von *Schloßmann*⁹ beim Adrenalin beobachtet. Vorteilhafter Weise haftet das

Hormon nicht an den Plexiglasrähmchen, denn eine ständige Reinigung mittels Chromschwefelsäure, wie sie sich bei den übrigen Glassachen als notwendig erwies, käme aus chemischen Gründen nicht in Frage. Achtgegeben wurde ferner auf gleichbleibende Konzentration der H- und sonstigen Ionen des Mediums, in dem sich die Hautstücke während des Versuches befanden.

Versuche

Zunächst wurde aus dem *Porathschen* β -MSH, einem Trockenpulver mit 1500 Landgrebeeinheiten/mg, mittels Essigsäureacetatpuffer (pH 4,6) eine Stammlösung hergestellt, die eine Einheit/ml enthielt und innerhalb von 10 Tagen keinen nennenswerten Wirkungsabfall zeigte. Im alkalischen Milieu bei pH 7,4 setzte dagegen eine zeitabhängige, deutliche Wirkungsabnahme ein, die sich durch Zusatz von reduziertem Glutathion verhindern ließ. Aus der Stammlösung wurden unter Verwendung von Froschringer zwei parallele geometrische Verdünnungsreihen mit dem Faktor 2 hergestellt. Zweck der einen (Kontroll-) Reihe war es, die allein durch das Stehen im Licht hervorgerufene, mit Rücksicht auf die kurze Versuchszeit allerdings nicht erhebliche prozentuelle Wirkungsabnahme vor allem der höheren Verdünnungsgrade des Hormons bei der Bewertung des destruierenden oder konservierenden Einflusses von Stoffen einkalkulieren zu können, die der anderen (Test-) Reihe zugesetzt worden waren. Hinsichtlich der Verdünnung einander entsprechende Proben beider Versuchsreihen wurden, beginnend mit der niedrigsten Konzentration, an symmetrischen Hautstücken ein und desselben Tieres vergleichend geprüft. Der Genauigkeit der Ergebnisse kam hiebei zugute, daß in der Regel 3 Paare symmetrischer Hautstücke zur Verfügung standen und sich somit 3 Paralleluntersuchungen zugleich durchführen ließen. An körpersymmetrischen Hautstücken zeigten sich im übrigen bei gleicher β -MSH-Konzentration eine annähernd gleich starke Melanophorenreaktion. Nach Einstellung der Froschhautstücke im Dunkeln bis zur Erreichung eines möglichst konstanten Lichtdurchlässigkeitswertes, wozu meist nicht länger als 120 Minuten gewartet werden mußte, wurde, wie oben bereits bemerkt, mit der Testung der schwächsten β -MSH-Konzentration beider Reihen begonnen. Nach 20 Minuten dauernder Einwirkung wurden die Extinktionswerte abgelesen, anschließend die Flüssigkeit aus den Küvetten abgesaugt, die nächsthöhere β -MSH-Konzentration zugesetzt und so wie mit der vorangehenden verfahren. Alle folgenden wurden in der gleichen Weise untersucht. Am Ende der Versuchsreihe erfolgte zu allen 6 bestückten Küvetten die Zugabe einer die Chromatophoren maximal expandierenden Hormonmenge. Die nach 60 Minuten Wartezeit abgelesene Extinktionszunahme gegenüber dem Ausgangs- bzw. Ruhewert wurde gleich 100 gesetzt und alle an demselben Hautstück abgelesenen Zwischenwerte in Verhältniszahlen dazu ausgedrückt. Die bei den Versuchen verwendeten Präparate waren: von *Porath*⁵ hergestelltes β -MSH, Ascorbinsäure (Merck), Thioglykolsäure bzw. Thiodiglykol (Schuchart) und Glutathion (Boehringer-Ingelheim).

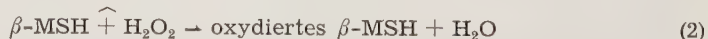
Ergebnisse

Um den destruierenden Einfluß der Ascorbinsäure auf weitgehend von Ballaststoffen befreites β -MSH zu zeigen und den Wirkungsmechanismus möglichst aufzuklären, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In jedes Röhrchen der vorhin als Testreihe bezeichneten Verdünnungsserie wurde zu 10 ml Hormonlösung 0,1 ml einer neutralisierten 1 %igen Ascorbinsäurelösung zugesetzt, so daß die Endkonzentration 10 mg % betrug. Zu jedem Glied der Parallelreihe wurden dagegen zunächst 2 mg reduziertes Glutathion, gelöst in 0,1 ml H_2O , hinzugefügt. Nach 4 stündiger Inkubation bei Zimmertemperatur erfolgte die gleiche Glutathionzugabe nunmehr zur Test- und der entsprechende Ascorbinsäurezusatz umgekehrt zur Kontrollreihe. In beiden Reihen waren nunmehr dieselben Ascorbinsäure- und Glutathionmengen vorhanden. Glutathion übt in der verwendeten Konzentration selbst keinen Einfluß auf die Chromatophoren aus. Wohl aber vermag es den inaktivierenden Ascorbinsäureeinfluß auf β -MSH nahezu vollständig aufzuheben. Die Aktivitätseinbuße des β -MSH, hervorgerufen durch den 4 Stunden dauernden zerstörenden Einfluß von 10 mg % Ascorbinsäure, betrug im Mittel aus mehreren Versuchen 97,5 % (Vertrauensgrenzen zwischen 98,7 und 95,5 bei 95 % Wahrscheinlichkeit. Die Parallelität der log. Dosiswirkungskurve (nach Gaddum¹⁰ berechnet) ist gesichert. Beide Kurven verlaufen im benützten Abschnitt geradlinig. Weitere Versuche, in denen die Einwirkung von Ascorbinsäure auf β -MSH durch Thiodiglykol (Oxol) oder Thioglykolsäure aufgehoben wurde, zeigten ein ähnliches Resultat. Der Grad des Wirkungsabfalles steht in Beziehung zur Ascorbinsäurekonzentration. So war bei 10 mg Ascorbinsäure in 100 ml Hormonlösung ein stärkerer Aktivitätsverlust zu verzeichnen als bei 1 mg Ascorbinsäure. Beispielsweise ergab eine 10 mg %ige Ascorbinsäure - β - MSH - Lösung nach 4 Stunden nur mehr 1,3 bis 2,5 % des Ausgangswertes, während eine mit der Hälfte der Ascorbinsäurelösung versetzte Hormonlösung noch 10 bis 15 % der ursprünglichen Wirksamkeit aufwies. Mit Rücksicht auf die begründete Vorstellung, daß auch hier letzten Endes die Ascorbinsäurewirkung auf intermediär gebildetes H_2O_2 zurückgeht, wurde der gleichzeitige Einfluß von Katalase geprüft. Entgegen dem für möglich gehaltenen Ausbleiben des Ascorbinsäureeffektes wurde die Reaktion durch die Katalaseanwesenheit jedoch nicht in erkennbarer Weise beeinflusst, jedenfalls nicht nennenswert gehemmt. Das könnte damit zusammenhängen, daß für das untersuchte System die Vorstellung von der intermediären Rolle des H_2O_2 doch nicht zutrifft oder daß sich langsam entstehendes H_2O_2 gegenüber Katalase anders verhält als aus der Flasche zugesetztes „bottle hydrogen peroxyde“, welches explosiv zerfällt. Chance¹¹, der den in Anführungszeichen gesetzten Ausdruck geprägt hat, zeigte, daß Katalase bei kontinuierlicher H_2O_2 -Entstehung im Zuge der Autoxydation von Ascorbinsäure z. T. in einen katalytisch unwirksamen Katalase-Wasserstoffperoxydkomplex mit kovalenter Eisen-Peroxydbindung übergeht, sofern sie nicht, den gebildeten H_2O_2 als

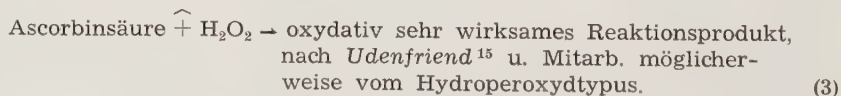
Substrat benützend, Sauerstoff peroxydatisch auf geeignete Acceptoren zu übertragen vermag. Als weitere Erklärungsmöglichkeit für das Ausbleiben eines Katalaseeinflusses auf die Ascorbinsäurewirkung kommt das Vorhandensein von Peroxydasen sensu strictiori in Frage, welche das entstehende H_2O_2 noch vor der Zersetzung durch Katalase zur Oxydation des β -MSH verwenden. Es müßte dann möglich sein, quantitativ den gleichen zerstörenden Effekt wie durch Ascorbinsäure auch durch H_2O_2 zu erzielen. Die Wirkung von H_2O_2 auf Chromatophorenhormon bzw. ACTH wurde schon mehrfach untersucht, so 1933 von Jores¹² und in den letzten Jahren von Dixon und Stack-Dunne¹³ sowie von Dedman, Farmer und Morris¹⁴. Da bei der vollständigen Umwandlung in Dehydroascorbinsäure pro Mol Ascorbinsäure ein Mol Wasserstoffperoxyd entsteht, wurden zu je 10 ml Hormonlösung der Testreihe 0,057 ml einer 0,3 %igen Wasserstoffperoxydlösung entsprechend 1 mg Ascorbinsäure zugesetzt. Nach 4 stündiger Inkubation wurden die Röhrchen der Test- sowie der Kontrollreihe mit reiner Katalase (Boehringer) versetzt und sodann zur Kontrollreihe noch dieselbe Wasserstoffperoxydmenge wie zur Testreihe hinzugefügt, wobei lebhaftes Aufbrausen unter Entweichen von Sauerstoff eintrat. Anschließend wurden die Reagenzgläser beider Reihen 3 Minuten lang in ein kochendes Wasserbad gestellt. Auch hier waren in beiden Reihen die Zusätze somit die gleichen.

Die Prüfung an den Froshhäuten ergab eine Wirkungsabnahme der unter Wasserstoffperoxydeinwirkung stehenden Hormonproben in der durchschnittlichen Höhe von 85,5 % (Vertrauensbereich 82,0 bis 89,4 bei 95 % Wahrscheinlichkeit). Die inaktivierende Wirkung von „bottle hydrogen peroxide“ blieb etwas hinter der theoretischen Erwartung zurück, sie entsprach etwa einer 5 mg %igen Ascorbinsäurelösung, doch dürfte die Übereinstimmung in Anbetracht der Möglichkeit einer geringen katalatischen Zersetzung eine befriedigende sein. Selbstverständlich blieb jede Zerstörung aus, falls der Hormonlösung vorerst Katalase und anschließend Wasserstoffperoxyd zugesetzt wurde.

Das Vorausgehende zusammenfassend lassen sich u. E. die zur Zerstörung von β -MSH mittels Ascorbinsäure führenden Teilreaktionen in grober Vereinfachung unter Auslassung aller radikalartigen Zwischenstufen der Ascorbinsäure-Dehydrierung bzw. -Oxydierung folgendermaßen wiedergegeben:



Soweit überblickbar bestehen daneben noch nachstehende z. T. mit den vorigen im Wettstreit befindliche Reaktionen.



() = unter Mitwirkung entsprechender Schwermetallkatalysatoren.)

Alles spricht dafür, daß die zerstörende Ascorbinsäurewirkung in erster Linie von der Gegenwart von Schwermetallionen abhängt. Dementsprechend vermögen auch geeignete Chelatbildner die gesamte Reaktion zu inhibieren. Hier interessiert vor allem das Glutathion, dessen unlösliche Cu-Komplexverbindung bekannt ist. Gleiches gilt von den sich ebenfalls als hemmend erweisenden Thiolen wie Thiodiglykol oder Thioglykolsäure. Ähnliche Beobachtungen machte *Giri*¹⁶, der feststellte, daß die durch Ascorbinsäure in Cu-Gegenwart bewirkte Inaktivierung von Phosphatasen durch Cu-Komplexbildner wie Glutathion, Cystin, Cystein, H_2S , Kaliumcyanid, Kaliumferricyanid weitgehend aufgehoben wird. An welcher Stelle die Veränderung des β -MSH-Moleküls durch aktivierten Sauerstoff erfolgt, ist noch unbekannt. *Dedman, Farmer* und *Morris*¹⁴ geben das im ACTH-Molekül eingebaute Tryptophan als möglichen Angriffsort an. Fragt man sich zu guter Letzt nach der Ursache des Widerspruchs zwischen den von *Holzbauer* und *Walter*² und den von *Dedman, Farmer* und *Morris*⁴ erhobenen Befunden, so wäre daran zu denken, daß in den Lösungen möglicherweise Unterschiede im Ausmaß der Sauerstoffnachdiffusion bestanden oder im *Morrisschen Präparat* Begleitstoffe vorhanden waren, welche die katalytische Oxydation der Ascorbinsäure durch Kupfer verhinderten. Auch Aminosäuren z. B. Glykol vermögen Cu komplex zu binden. An solche Umstände wird man in Anbetracht der Untersuchungen von *Giri*¹⁷ erinnert, der zeigen konnte, daß rohe Enzympräparate in ihrer Wirksamkeit durch den Vitamin C-Cu-Komplex nicht beeinflußt werden, wohl aber gereinigte.

Zusammenfassung

Es konnte die zerstörende Ascorbinsäurewirkung auf β -MSH in Bestätigung vorausgehender Untersuchungen einwandfrei nachgewiesen werden. Dabei spielt die von Schwermetallionen abhängige intermediäre Wasserstoffperoxydbildung wahrscheinlich die entscheidende Rolle. Peroxydatisch wird daraus Sauerstoff auf das Hormon übertragen. Durch Thiole läßt sich die von Ascorbinsäure bewirkte Hormonzerstörung aufheben.

Summary

The destructive action of ascorbic acid on β -MSH has been established unobjectionably and previous results have been confirmed hereby. The intermediate production of hydrogen peroxide catalyzed by heavy metal ions plays probably the decisive role. The transfer of oxygen to the hormone occurs by peroxides. The destructive action of ascorbic acid on the hormone can be neutralized by thiol groups.

Résumé

On a pu prouver indubitablement l'action destructrice de l'acide ascorbinique sur β -MSH, ce qui confirme des expériences précédentes. Sous ce rapport, la formation de peroxyde d'hydrogène intermédiaire dépendant des ions de métal lourd, joue probablement un rôle décisif. De l'oxygène est transmis à l'hormone par le peroxyde. On peut supprimer la destruction d'hormone causée par l'acide scorbinique à l'aide de thiol.

Schrifttum

- 1 Holzbauer, M. u. R. Rigler, *Nature* **174** (1954): 877; Rigler, R. u. M. Holzbauer, *Zschr. Biol.* **108** (1955): 196 — 2 Holzbauer, M. u. K. Walter, *Nature* **177** (1956): 379; Holzbauer, M. u. K. Walter, *Zschr. Biol.* **108** (1956): 357 — 3 Li, C. H., P. Fønss-Bech, I. I. Geschwind, T. Hayashida, G. F. Hungerford, A. J. Lostroh, W. R. Lyons, H. D. Moon, W. O. Reinhardt u. M. Sideman, *J. Exper. Med.* **105** (1957): 335 — 4 Dedman, M. L., T. H. Farmer u. C. J. O. R. Morris, *Nature* **177** (1956): 1082 — 5 Porath, J., P. Roos, F. W. Landgrebe u. G. M. Mitchell, *Biochim. biophysica acta* **17** (1955): 598 — 6 Frieden, E. H., J. W. Fishbein u. F. L. Hisaw, *Arch. Biochem.* **17** (1948): 183 — 7 Hudson, B. u. G. A. Bentley, *Austral. J. Exper. Biol.* **35** (1957): 45 — 8 Zettner, A., *Zschr. Biol.* **108** (1956): 210 — 9 Schloßmann, H., *Arch. exper. Path. Pharmacol.* **121** (1927): 160 — 10 Gaddum, J. H., *J. Pharmacy Pharmacol.* **6** (1953): 345 — 11 Chance, B., *Biochem. J.* **46** (1950): 387 — 12 Jores, A., *Zschr. exper. Med.* **87** (1933): 266 — 13 Dixon, B. F., M. P. Stack-Dunne, *Biochem. J.* **61** (1955): 483 — 14 Dedman, M. L., T. H. Farmer u. C. J. O. R. Morris, *Biochem. J.* **66** (1957): 166 — 15 Udenfriend, S., C. T. Clark, J. Axelrod u. B. B. Brodie, *J. Biol. Chem.* **208** (1954): 731 — 16 Giri, K. V., *Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem.* **254** (1938): 126 — 17 ders., *Biochem. J.* **33** (1939): 309

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

Über die Reversibilität der plastischen Dehnung des glatten Muskels*

Von Hermann Bader

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 31. Juli 1958

In einer früheren Arbeit beschrieben *F. Zimmer* und *H. Bader*¹⁴ Druckvolumdiagramme überlebender Kaninchenuteri, bei denen vor allem eine große Nachdehnung charakteristisch war. Diese Nachdehnungserscheinung beruht auf der großen Plastizität, wie sie für die glatte Muskulatur typisch ist. Es wurde von verschiedener Seite der Versuch unternommen, diese plastische Nachdehnung wieder rückgängig zu machen. *K. Greven*³ gelang es am Froschmagenring durch Temperaturänderungen wieder den Ausgangszustand herzustellen. *H. J. Bandmann* und *H. Reichel*¹ erreichten dasselbe am Schließmuskel der *Pinna nobilis* durch hohe Dosen von Acetylcholin (Konz. 10^{-4} — 10^{-3}). Hier sollen Ergebnisse mitgeteilt werden, die bei Untersuchungen über die Reversibilität der plastischen Dehnung am Uterus und der Harnblase des Kaninchens gefunden wurden.

Methodik

Die Untersuchungen wurden gemeinsam mit *S. Baumgartner*², *B. Winkler*¹³ und *H. E. Kment*⁴ durchgeführt. Näheres über die Methodik siehe dort. Für die Druckvolumdiagramme wurde die von *R. Wagner* und *E. Kapal*¹¹ entwickelte Methode verwendet. Die Relaxationskurven wurden mit der gleichen Apparatur aufgeschrieben. Das Kymographion bekam dabei einen eigenen Antrieb, so daß es von der Pumpe unabhängig war. Die Präparate lagen während der Untersuchung in sauerstoffdurchperliter Fleisch'scher Lösung und wurden mit ihr gefüllt (pH: 7,4, Temperatur: 37°). Die Füllgeschwindigkeit der Pumpe betrug bei den Uteri 2,53 cm³/min, bei den Harnblasen 23,25 cm³/min. Die Relaxation wurde bis zu 2 Std. durchgeführt. Die Reizung des Uterus erfolgte mit Suprenin (Konz. 6×10^{-4}), die Lähmung mit Avertin (Konz. 10^{-3}). Die Harnblase wurde mit Acetylcholin (Konz. 5×10^{-5}) gereizt und mit Papaverin (Konz. 2×10^{-5}) gelähmt. Es wurden 21 Uteri und 16 Harnblasen jungfräulicher Kaninchen untersucht.

* Herrn Prof. Dr. *Richard Wagner* zum 65. Geburtstag gewidmet.

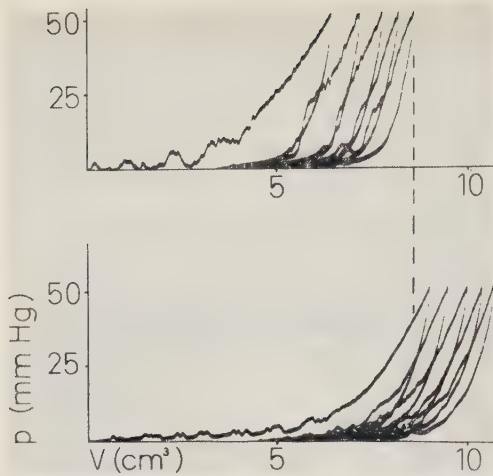


Abb. 1. Druck-Volum-Diagramm eines Uterus.
obere Kurve: 5 Dehnungszyklen kurz nach dem Schlachten;
untere Kurve: 5 Dehnungszyklen 5 Stunden später.

Ergebnisse

Das Druckvolumdiagramm sowohl des Uterus als auch der Harnblase zeigt einen langsam ansteigenden Anfangs- und einen steil ansteigenden Endteil. Abb. 1 zeigt solche Druckvolumdiagramme eines Uterus (B. Winkler¹³).

Die Dehnung wurde sofort nach Entnahme des Organs bei Innenvolumen 0 begonnen (obere Kurve). Es wurde 5 mal hintereinander gedehnt und entdehnt, also 5 Dehnungszyklen registriert. Den Dehnungen sind spontane Druckschwankungen bis zu 10 mm Hg aufgesetzt. Jedesmal, wenn der Druck 50 mm Hg erreicht hat, wurde von Dehnung auf Entdehnung umgeschaltet. Jede nächstfolgende Dehnung ist nach größerem Volumen verschoben. Der Druck 0 wird nie mehr bei Innenvolumen 0 erreicht, sondern schon bei größerem Innenvolumen. Nach der fünften Dehnung wurde der Uterus in völlig entspanntem Zustand 5 Stunden in körperwarmer Fleisch'scher Lösung belassen. Danach wurden 5 weitere Dehnungszyklen registriert (untere Kurve). Obwohl die erste Dehnung dieser Zyklen wieder beim Innenvolumen 0 begonnen worden war, wurde der Enddruck von 50 mm Hg bei höherem Innenvolumen erreicht als bei der fünften Dehnung der oberen Kurve. Dort war das Innenvolumen 8,6 cm³, jetzt ist es 9,0 cm³, also 0,4 cm³ größer. Dieses größere Innenvolumen wurde dadurch erreicht, daß der steil ansteigende Teil der Kurve erst bei höherem Innenvolumen begann, der flache Teil also länger bestehen blieb. Der Endpunkt der Kurve liegt da, wo er auch gelegen hätte, wenn an die ersten 5 Dehnungen eine sechste angeschlossen worden wäre. Der Druck 0 wird nach der Entdehnung ungefähr bei gleichem Innenvolumen erreicht, wie am Ende der ersten fünf Dehnungszyklen. Die weiteren Dehnungszyklen sind alle nach höherem Innenvolumen verschoben. Die Druckschwankungen sind weiterhin vorhanden. An diesem Bild ändert sich auch nichts, wenn man zur Lösung

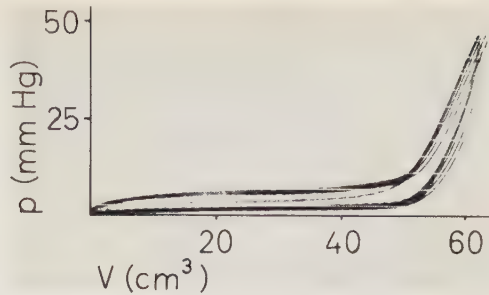


Abb. 2. Druck-Volum-Diagramme einer Harnblase. 5 Dehnungszyklen kurz nach dem Schlachten.

während der Wartezeit Suprarenin oder Avertin gibt. Das Ergebnis bleibt immer das gleiche wie beim beschriebenen Versuch, jeder Dehnungszyklus ist nach höherem Volumen verschoben. Es besteht nur insofern ein Unterschied, als die spontanen Druckschwankungen nach der Zugabe von Suprarenin und Avertin nicht mehr zu beobachten sind. Die Kurve verläuft dann zügig. Bei einigen der untersuchten Uteri betrugen die aufgesetzten Druckschwankungen von vornherein nur 1—2 mm Hg. Die Form und der Ablauf der Dehnungszyklen waren jedesmal gleich.

Das Druckvolumdiagramm der Harnblase (Abb. 2) (E. H. Kment⁴) zeigt einen grundsätzlich gleichen Verlauf wie das Druckvolumdiagramm des Uterus. Es besitzt einen flachen Anfangsteil, der leicht zur Abszisse konkav ist und einen steil ansteigenden Endteil. Spontane Druckschwankungen fehlen. Zum Unterschied vom Uterus liegen hier die fünf Dehnungszyklen aufeinander. Die erste Dehnung wurde wie beim Uterus sofort nach dem Schlachten begonnen. Nachdem ein Druck von 50 mm Hg erreicht war, wurde die Pumpe auf Rücklauf geschaltet. Der Druck 0 wird beim Innenvolumen 0 erreicht. Die vier darauf folgenden Dehnungen decken sich im flachen Teil, liegen aber etwas über dem flachen Teil der ersten Dehnung (ungefähr 3 mm Hg). Im steilen Teil sind die einzelnen Dehnungszyklen nur ganz wenig nach höherem Innenvolumen verschoben. (Unterschied etwa 1 % des Gesamtvolumens.) Die Zugabe von Acetylcholin oder Papaverin ändert an diesen Ergebnissen nichts.

Zeigen die Druckvolumdiagramme von Uterus und Harnblase verschiedenes Verhalten, so sind die Relaxationskurven beider Organe ähnlich. Abb. 3 zeigt mehrere aufeinanderfolgende Relaxationskurven eines Uterus (S. Baumgartner²). Die erste Dehnung wurde sofort nach dem Schlachten begonnen. Bei Erreichen eines Druckes von 50 mm Hg wurde die Pumpe abgeschaltet und der Druckabfall über 30 min registriert. Auf die Relaxationskurve sind ebenso wie auf dem Druckvolumdiagramm spontane Druckschwankungen bis zu 15 mm Hg aufgesetzt. Auf diese Relaxation folgte eine zweite Dehnung mit anschließender neuerlicher Relaxation von ebenfalls 30 min Dauer, die etwas flacher verläuft als die erste, ihr aber ähnlich ist. Nach einer dritten Dehnung wird während der anschließenden Relaxation nach 15 min (Pfeil 1) Avertin zugegeben. Die Kontraktionen werden augenblicklich kleiner, die Relaxationskurve wird nach

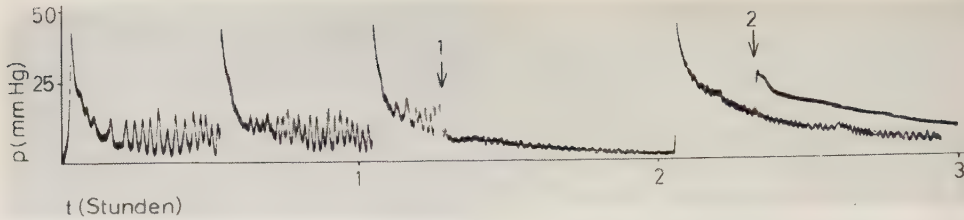


Abb. 3. Relaxationskurven eines Uterus. Pfeil 1: Avertinzugabe, Pfeil 2: Suprareinzugabe.

niederen Druckwerten verschoben (etwa 2 mm Hg). Nach 45 min wird die Fleisch'sche Lösung erneuert, das Avertin ausgespült und daraufhin ein viertes mal gedehnt. Bei der folgenden Relaxation wurde wiederum nach 15 min (Pfeil 2) Suprarenin zugegeben. Der Druck steigt sofort um etwa 12 mm Hg an, um dann wieder in Form einer neuen Relaxationskurve abzusinken. Dieser Abfall erfolgt aber nicht kontinuierlich, sondern treppenförmig. Die Druckschwankungen sind vollständig verschwunden. Zum Vergleich wurde aus einer anderen Relaxationskurve ein Kurvenabschnitt so in die Abb. 3 hineinkopiert, daß er den Fortgang der Relaxation zeigt, wenn kein Acetylcholin dazugegeben worden wäre. Bei allen untersuchten Uteri zeigt sich das gleiche Ergebnis, auch wenn zuerst Suprarenin und dann erst Avertin zugegeben wird. Ein Unterschied zwischen den Relaxationen der einzelnen untersuchten Uteri bestand nur insofern, als die der Relaxationskurve aufgesetzten Druckschwankungen verschieden groß waren. Bei den Relaxationen, bei denen die Druckschwankungen fast ganz fehlten, war nach Avertinzugabe der plötzliche Abfall der Kurve um etwa 1 bis 2 mm Hg, der in der Abb. 3 wegen der vorausgegangenen großen Druckschwankungen schlecht zu sehen ist, deutlicher zu beobachten.

Denselben Druckabfall sieht man in Abb. 4 (H. E. Kment⁴) obere Kurve, die eine Relaxationskurve einer Harnblase zeigt, nach Zugabe von Papaverin. (Hier war die Pumpe erst abgestellt worden, nachdem ein Druck von 70 mm Hg erreicht war.) Das Papaverin wurde 30 min nach Beginn der Relaxation gegeben. Der Druckabfall beträgt etwa 2 mm Hg. Nach diesem Druckabfall verläuft die Kurve in gleicher Form wie vorher, aber um diese 2 mm Hg nach unten verschoben. Gibt man 30 min nach Relaxationsbeginn Acetylcholin, so steigt der Druck sofort steil an (untere Kurve) und zwar hier um 6 mm Hg. Der höchste beobachtete Druckunterschied betrug 16 mm Hg. Der Abfall nach diesem Druckanstieg gleicht ebenso wie in Abb. 3 einer neuen Relaxationskurve, die treppenförmig abfällt. In dieser Kurve ist, wie beim Uterus, aus einem anderen Versuch eine Relaxationskurve hineinkopiert, um den normalen Verlauf der Relaxation ohne Acetylcholin deutlich zu machen. Den Relaxationskurven der Harnblase fehlen die am Uterus beobachteten Druckschwankungen. Bei den einzelnen Uteri waren während des Versuchs mehr oder weniger starke Einschnürungen zu beobachten, die wellenförmig über das Organ abliefen. An der Harnblase waren derartige Bewegungen nie zu beobachten.

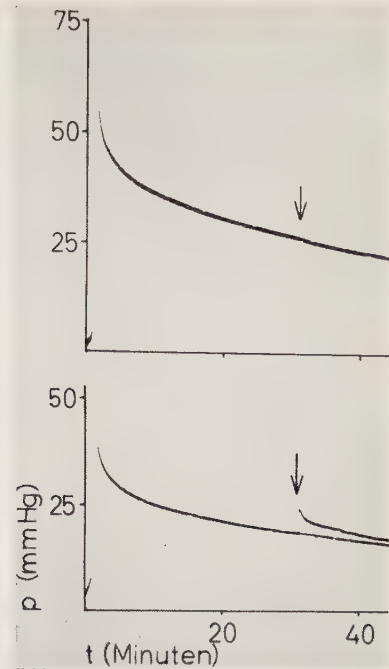


Abb. 4. Relaxationskurven einer Harnblase. Obere Kurve Pfeil 1: Papaverinzugabe, untere Kurve Pfeil 2: Acetylcholinzugabe.

Besprechung

An den beschriebenen Kurven fällt besonders auf, daß ihnen beim Uterus Druckschwankungen aufgesetzt sind, bei der Harnblase nicht. Diese Druckschwankungen kommen beim Uterus durch die in bestimmten Zeitabständen auftretenden Kontraktionen zustande, die über das ganze Organ in Form einer Peristaltikwelle ablaufen. Diese Kontraktionen sind in ihrer Stärke verschieden. Abb. 1 und 3 zeigen Uteri, deren Kontraktionen sehr stark waren und damit Druckschwankungen mit großer Amplitude hervorriefen. Bei anderen untersuchten Uteri waren die Kontraktionen nur sehr schwach und wiesen deshalb nur Druckschwankungen von wenigen mm Hg auf. *H. Massinger*⁵ kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß diese beiden Kontraktionstypen verschiedenen hormonellen Phasen des Uterus zuzuschreiben sind. Die schwachen Kontraktionen entsprechen der Folikelhormonphase, die starken Kontraktionen der Corpus-luteum-Hormonphase. Die Ergebnisse zeigen, daß diese beiden Kontraktionstypen auf das plastische Verhalten des Uterusmuskels keinen Einfluß haben. Somit bleibt also die Plastizität des Uterus vom hormonellen Zyklus (Folikelhormon — Corpus-luteum-Hormon) unbeeinflußt.

Bei der Harnblase sind keinerlei Druckschwankungen zu beobachten. Das ist aber kein Beweis dafür, daß hier keine Spontankontraktionen stattgefunden haben, die Kontraktionen laufen nicht wie beim Uterus in sichtbaren Wellen ab, sondern treten *circumskript* immer wieder an an-

derer Stelle auf. Diese circumskripten Kontraktionen vermögen den Druck im Inneren der Harnblase nicht zu ändern, sie treten deshalb auch nicht als Druckschwankungen in Erscheinung. Die Kontraktionen, die bei Druck-Volum-Untersuchungen der Harnblase am lebenden zu sehen sind (F. May und R. Wagner⁶), stammen einerseits von den Atemschwankungen des intraabdominellen Druckes, der sich auf das Blaseninnere auswirkt, andererseits von Kontraktionen, die die Blasenmuskulatur insgesamt betrifft, ähnlich der Kontraktion nach Acetylcholinzugabe im Experiment (Abb. 4, untere Kurve). Außerdem wirkt sich die Bauchpresse im Sinne einer starken Druckerhöhung im Blaseninneren bis zu 100 mm Hg aus.

Avertin ist ein Narkoticum, das auf die Kontraktionen des Uterus bei einer Konzentration von 10^{-4} dämpfend wirkt (D. Porcaro und E. Guidetti⁸). Die hier verwendete Konzentration von 10^{-3} ist gewählt worden, um einen sicher dämpfenden Effekt hervorzurufen, was auch gelungen ist: Die Kontraktionen waren nach Avertinzugabe nur noch sehr klein und manchmal ganz aufgehoben. Außer dieser Wirkung war an den Relaxationskurven nach Zugabe von Avertin ein Druckabfall von 1–2 mm Hg zu sehen (Abb. 3). Von hier ab lief die Kurve um diesen Betrag nach unten verschoben weiter. Der gleiche Befund des Druckabfalls während der Relaxation wird bei der Harnblase nach Zugabe von Papaverin erhalten (Abb. 4), das bekanntlich auf die Harnblasenmuskulatur erschlaffend wirkt. Avertin und Papaverin hatten somit das gleiche Ergebnis gebracht. Dieser Druckabfall kommt wohl dadurch zustande, daß sich die Muskulatur durch die starke Dehnung in einer gewissen Dauerkontraktion befand und diese Dauerkontraktion durch Zugabe einerseits von Avertin, andererseits von Papaverin gelöst worden war. Durch diese Lösung der Kontraktion mußte der Druck abfallen, die Kurve verläuft von hier ab um diesen Betrag nach unten verschoben weiter. Die Plastizität des Muskels, durch die die Form der Relaxationskurve bedingt ist, wurde durch den veränderten Kontraktionszustand nicht beeinflusst.

Regt man die glatte Muskulatur während der Relaxation zu einer maximalen Dauerkontraktion an, wie dies am Uterus durch Suprarenin und an der Harnblase durch Acetylcholin geschehen ist (Abb. 3 und 4), so erfolgt nach dem steilen Druckanstieg ein anfangs steiler und dann flacher werdender Abfall des Druckes. Die Kurve gleicht somit vom Beginn der Kontraktion an einer neuerlichen Relaxationskurve. Der steile Druckanstieg ist hier aber nicht durch die Dehnung, sondern durch die Kontraktion des Hohlorganes erfolgt. Der Druckabfall setzt sich aus zwei Vorgängen zusammen: Einmal wird die Relaxationskurve nach der Kontraktion dadurch steiler, daß der Druck im Uterus und der Harnblase nach höheren Werten verschoben wird, zum anderen löst sich die Kontraktion allmählich. Dieses Lösen der Kontraktion geht nicht kontinuierlich, sondern diskontinuierlich vor sich. Das ist aus dem treppenförmigen Abfall der Kurven zu schließen. Jede Stufe ist durch eine solche teilweise Lösung der Kontraktion verursacht. Der Druckabfall bei Zugabe von Avertin und

Papaverin erzeugt eine ähnliche Stufe wie sie hier öfters hintereinander erfolgt.

Bei den Relaxationsuntersuchungen zeigten Uterus und Harnblase grundsätzlich gleiches Verhalten. Anders ist es bei den Druckvolumendiagrammen. Hier liegen bei der Harnblase alle Dehnungszyklen aufeinander, beim Uterus sind sie nach immer höherem Innenvolumen verschoben. Weder Zugabe von Suprarenin (Dauerkontraktion) noch von Avertin (Erschlaffung) noch die hier abgewartete Zeit hatten beim Uterus einen Einfluß auf diese Verschiebung. Das Innenvolumen des Uterus war zwar nach 5 Stunden wieder 0 geworden, die Muskulatur gab aber jetzt der Dehnung, der wie bei den ersten 5 Dehnungen Druckschwankungen aufgesetzt sind, ohne weiteres nach. Erst nach Erreichen eines Innenvolumens, das auch nach sofort anschließender 6. Dehnung an die ersten 5 Dehnungen erreicht worden wäre, setzte der Muskel der Dehnung einen größeren Widerstand entgegen. Bei den folgenden Dehnungen wird bei keinem Druck ein geringeres Innenvolumen erreicht, als bei den ersten 5 Dehnungen. Die Verkleinerung des Uterus wird durch die Dehnung sofort wieder aufgehoben. Umgekehrt bewirkte bei der Harnblase weder Acetylcholin (Dauerkontraktion) noch Papaverin (Erschlaffung) eine Verschiebung der Kurve nach höherem oder niederem Innenvolumen. Die Nachdehnung des Uterus kann also nach den vorliegenden Versuchsbedingungen nicht dauerhaft rückgängig gemacht werden, wogegen die Harnblase ohne Zutun immer wieder zum Ausgangszustand zurückkehrt.

Bei seinen Untersuchungen am Schließmuskel von *Pinna nobilis* kam *H. Reichel*¹⁰ zu dem Resultat, daß der glatte Muskel sich in seinen elastisch-plastischen Eigenschaften qualitativ genau so verhält, wie der quergestreifte Muskel. Elastische und plastische Elemente sind zueinander in Serie geschaltet, wobei das plastische Element gleichzeitig kontraktiles Element ist (*H. Pieper*, *H. Reichel* und *E. Wetterer*⁷, *W. G. Walter*¹², *H. Reichel*⁹). Der plastische Tonus beruht dabei auf einer Desorientierung, die Kontraktion auf einer Verkürzung der kontraktilen Kettenglieder. Es sind zwei verschiedene Mechanismen, die sich am gleichen Substrat abspielen (*H. J. Bandmann* und *H. Reichel*¹). Im Zustand der tonischen Verkürzung sind einzelne Abschnitte oder Glieder der kontraktilen Ketten regellos in verschiedenen Richtungen angeordnet. Wird an den Muskel eine Spannung angelegt, richten sie sich in der Fasernachse aus. Eine Kontraktion bewirkt in entspanntem Zustand eine erneute Desorientierung und führt den Muskel in den Zustand des plastischen Tonus zurück.

H. J. Bandmann und *H. Reichel*¹ konnten am Schließmuskel der *Pinna nobilis* diesen Vorgang mit Zugabe von Acetylcholin realisieren. *K. Greven*³ gelang es, am Magenring des Frosches dasselbe Resultat mit Erwärmung und anschließender Abkühlung zu erreichen. Er kam auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß für die Wiederherstellung des plastischen Tonus die Kontraktion unbedingt erforderlich ist. Eine ausschlaggebende Rolle spielt dabei die Zeit. Durch die Wärmebehandlung

wurde die Zeit abgekürzt, die nötig war den Ausgangszustand wiederherzustellen, d. h. die Desorientierung zu vervollkommen und zu festigen.

Diese Festigung scheint bei den einzelnen glatten Muskeln nicht gleich schnell abzulaufen, was an Hand der vorliegenden Ergebnisse deutlich wird. Bei der Harnblase wird der Ausgangszustand ohne irgendwelches zutun sofort wieder hergestellt, wogegen es beim Uterus unter den vorliegenden Versuchsbedingungen nicht möglich war, den alten Zustand, nicht einmal im geringsten Grade wieder zu erreichen. An und für sich ist dieses Ergebnis sinnvoll, denn die Harnblase wird täglich mehrmals gefüllt und entleert, sie kehrt immer wieder in kürzester Zeit auf ihren Ausgangszustand zurück. Der jungfräuliche Uterus dagegen wurde noch nie gedehnt. Seine Aufgabe ist es vielmehr, sich für eine zukünftige Schwangerschaft bereitzuhalten. In dieser Schwangerschaft muß er sich vergrößern, er wird vorerst nur gedehnt. Erst nach der Geburt wird er wieder auf den Ausgangszustand zurückgeführt. Neben der Kontraktion, die für die Rückführung des Muskels zum Ausgangszustand nach vorhergegangener plastischer Dehnung verantwortlich ist, scheint für die Verfestigung dieses Ausgangszustandes ein Mechanismus mitzuspielen, der nicht nur von der Zeit abhängig ist, sondern auch von Organ zu Organ je nach dessen Aufgabe verschieden stark wirksam ist, vielleicht sogar ganz ausgeschaltet werden kann. Dieser Mechanismus hat aber grundsätzlich keinen Einfluß auf die Plastizität des Muskels. Das ist aus den Relaxationsuntersuchungen zu ersehen, die bei Uterus und Harnblase vollkommen gleichartig verlaufen.

Zusammenfassung

An ganzen Uteri und Harnblasen jungfräulicher Kaninchen wurden Druckvolumdiagramme und Relaxationskurven registriert. Uterus und Harnblase zeigten in ihren Relaxationskurven grundsätzlich gleiches Verhalten. Bei den Druckvolumdiagrammen waren aufeinanderfolgende Dehnungszyklen des Uterus nach immer größerem Volumen verschoben, wogegen die der Harnblase alle aufeinanderlagen. Die Ergebnisse werden diskutiert.

Summary

Pressure-volume-diagrams and relaxation-curves of the whole uterus and the whole urinary bladder of virginal rabbits have been registered. The relaxation-curves of the uterus and of the urinary bladder are on principle alike. The pressure-volume-diagrams of the uterus registered during the dilatations-cycles following one after the other show a shift in direction to the greater volumes, whereas those of the urinary bladder lie one upon another. The results are discussed.

Résumé

On enregistre des diagrammes pression-volume et des courbes de détente pour l'utérus entier et la vessie entière de lapins vierges. L'utérus et la vessie présentent en principe les mêmes courbes de détente. En ce qui concerne les diagrammes pression-volume, les cycles successifs d'extension de l'utérus présentaient toujours des volumes de plus en plus grands, tandis que ceux de la vessie coïncidaient. On discute les résultats.

Schrifttum

- 1 Bandmann, H. J. u. H. Reichel, Zschr. Biol. **107** (1954): 67 — 2 Baumgartner, S., Doktordiss. München, im Druck — 3 Greven, K., Zschr. Biol. **103** (1950): 321 — 4 Kment, H. E., Doktordiss. München 1958 — 5 Massinger, H., Doktordiss. München, im Druck — 6 May, F. u. R. Wagner, Zschr. Biol. **103** (1950): 189 — 7 Pieper, H., H. Reichel u. E. Wetterer, Zschr. Biol. **104** (1951): 469 — 8 Porcaro, D. u. E. Guidetti, Boll. Soc. piemont. ostetr. ginec. **1** (1933): 70 — 9 Reichel, H., Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch. **16** (1950): 13 — 10 ders., Zschr. Biol. **105** (1952): 162 — 11 Wagner, R. u. E. Kapal, Zschr. Biol. **105** (1952): 263 — 12 Walter, W. G., Arch. néerl. physiol. **28** (1948): 655 — 13 Winkler, B., Doktordiss. München, im Druck — 14 Zimmer, F. u. H. Bader, Arch. Gynäk. **190** (1957): 146

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)*

Die Ovulation als Fermentreaktion*

Von G. Schubert

Eingegangen am 8. September 1958

Der Mechanismus der Ovulationsauslösung durch Gonadotropin II ist in einer allgemeinen Wirkung dieses Hormons auf den Mucopolysaccharidstoffwechsel zu sehen. Unter dem Einfluß von Gonadotropin II kommt es zu einem gesteigerten Abbau saurer Mucopolysaccharide des Hyaluronsäure- und Chondroitinschwefelsäure-Typus (*Asboe-Hansen*, 1958), was in erster Annäherung als eine „Aktivierung“ der diese Substrate angreifenden Fermentgruppe der Hyaluronidasen bezeichnet werden kann. In den Ovarialfollikeln konnten Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure nachgewiesen werden. Diese werden unmittelbar vor der Ovulation abgebaut (*Jensen und Zachariae*, 1958), wodurch es zu einem raschen Anstieg des osmotischen Druckes im Follikel kommt, der schließlich zu dessen Ruptur führt. Daß es sich bei dieser Fermentwirkung um Fermente vom Typus der Hyaluronidasen handelt, geht daraus hervor, daß dieselbe und damit die Ovulation durch Hyaluronidase-Hemmstoffe unterdrückt werden kann (*Schubert und Wohlzogen*, 1958). Es handelt sich also beim Follikelsprung um eine durch Gonadotropin II ausgelöste Hyaluronidasewirkung.

Die direkte Beobachtung der einzelnen Ovulationsstadien zeigt jedoch, daß der Ovulationsmechanismus komplexer ist und nicht nur auf einer fermentativen Spaltung der Mucopolysaccharide des Follikels beruht. Ein wesentlicher Befund ist, daß es vor dem Follikelsprung zu reichlichen Blutungen in den Follikel kommt, so zwar, daß er makroskopisch mit Blut gefüllt erscheint. Dieser Befund beweist, daß der osmotische Druck im Follikelinnern vor dem Sprung desselben nicht weit über dem Capillardruck ansteigt. Die Blutungen beweisen aber auch, daß mit der Ovulation eine erhöhte Brüchigkeit der Capillaren einhergeht, die ebenfalls auf eine Hyaluronidasewirkung zurückzuführen ist. Was den Follikelsprung selbst betrifft, so ergibt die direkte Beobachtung einen weiteren wesentlichen Befund: Der Follikel „platzt“ nicht, sondern es tritt primär an der freien Oberfläche eine Vorwölbung in Form eines

* Herrn Prof. Dr. R. Wagner zum 65. Geburtstag in Ergebenheit gewidmet.

spitzen Kegels auf, anschließend wird die Spitze desselben durchlässig für den Follikelinhalt, der schließlich ausfließt. Der Follikel wird also nicht durch einen hohen osmotischen Druck gesprengt und das Ei nicht herausgeschleudert. Bei diesem Endstadium der Ovulation kommt u. E. wiederum die Hyaluronidase zur Wirkung im Sinne einer Auflösung der Grenzmembran. Der Beweis hiefür ergibt sich aus der Tatsache, daß die Verabreichung von Hyaluronidase-Hemmstoffen die Kegelbildung bzw. die lokale Auflösung der Grenzmembran verhindert. Dieser Befund findet eine zwanglose Erklärung darin, daß mit dem Blute eine größere Menge von Hemmstoffen ins Innere des Follikels gelangt. Histologische Kontrollen ergaben, daß im nicht gesprungenen, reichlich mit Blut gefüllten Follikel das atretische Ei zugleich mit Luteinzellen sich findet. Das Auftreten dieser Zellen beweist, daß durch die Hyaluronidase-Hemmung der Ablauf des Zyklus nicht gestört wird.

Zusammenfassung

Es ist also hervorzuheben, daß sich die Wirkung der Hyaluronidase bei der Ovulation nicht auf den Abbau der Mucopolysaccharide des Follikelinhaltes beschränkt, sondern noch andere Angriffsorte besitzt. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um die Wirkung verschiedener Hyaluronidasen, die alle durch Gonadotropin II aktiviert werden. In der Mehrzahl unserer an Kaninchen durchgeführten Versuche gelang es nicht, die Hyaluronidasewirkung zu blockieren, durch welche die Capillarscheiden aufgelöst werden, wohl aber regelmäßig die, welche zur Auflösung der Follikel-Grenzmembran führt.

Summary

The action of hyaluronidase during ovulation is not confined to the decomposition of the mucopolysaccharides of the follicle but extends also to other substrates. Probably this is an action of different hyaluronidasen activated by gonadotrophin II. The action of hyaluronidase on the capillary walls could not be inhibited in most experiments performed on rabbits; but the action which leads to the lysis of the limiting membrane of the follicle could be inhibited regularly.

Résumé

Il faut signaler que l'action de l'hyaluronidase lors de l'ovulation ne se limite pas à la décomposition du mucopolysaccharide du contenu des follicules mais attaque aussi d'autres parties. Il s'agit probablement de l'action de diverses hyaluronidasen qui sont toutes activées par la gonadotropine II. Dans la majorité de nos expériences sur des lapins, nous ne sommes pas parvenus à bloquer l'action de l'hyaluronidase par laquelle les capillaires se brisent, mais régulièrement celle qui conduit à une rupture de la membrane extérieure folliculaire.

Schrifttum

Asboe-Hansen, G., *Physiol. Rev.* **38**, (1958): 446 — Jensen, C. E. and F. Zachariae, *Acta endocr.* **27** (1958): 356 — Schubert, G. u. F. X. Wohlzogen, *Wien. klin. Wschr.* **18** (1958): 339

*Aus dem Physiologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Schriever)*

Über das Richtungshören, insbesondere den Pohl'schen Schlauchversuch *

Von Otto Harth, Gerfried Kleinhanß und Hans Schriever

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 9. September 1958

Zur Stütze der Zeit-Theorie des Richtungshörens hat R. W. Pohl¹ folgenden Versuch angegeben: „Man hält sich die beiden Enden eines etwa 2 m langen Gasschlauches in die Ohren und läßt einen Helfer auf den Schlauch klopfen. Die Schallrichtung weicht von der Medianebene des Kopfes ab, wenn die Klopfstelle um mehr als 0,5 cm von der Schlauchmitte entfernt liegt. Der Hörsinn reagiert also schon auf Laufzeitdifferenzen $\Delta t = 3 \cdot 10^{-5}$ sec. Bei $\Delta t = 60 \cdot 10^{-5}$ sec (entsprechend 20 cm Wegdifferenz, Kopfdurchmesser) lokalisiert man die Schallquelle quer zur Medianebene.“

Der Versuch ist einfach und bei erstem Erleben recht eindrucksvoll. Befaßt man sich aber näher mit ihm, findet man Unstimmigkeiten. So z. B. ist das der Fall, wenn man die Länge des Schlauches ändert. Bei längerem Schlauch sind nämlich, wie schon von Skramlik² gefunden hat, die in Millimeter gemessenen Schwellen größer. Doch ist dabei die Schallgeschwindigkeit die gleiche oder kleiner (vgl. Bergmann-Schaefer³). Wir finden also bei größerer Schlauchlänge größere, in Millimeter gemessene Schwellen bei gleichbleibender oder kleinerer Schallgeschwindigkeit, d. h. eine größere Laufzeitdifferenz, was der Erklärung bedarf. Desgleichen ändern sich die Schwellen mit Änderung der Weite und Füllung des Schlauches, wenn in ihm also statt Luft z. B. Wasserstoff ist. Auch ist für den Versuchsausfall die Art der Schallgebung sehr wichtig.

Zu derartigen Feststellungen sind wir hier im Institut nach und nach gekommen, seitdem der Versuch in das „Physiologische Praktikum“ auf-

* Herrn Prof. Dr. R. Wagner zum 65. Geburtstag.

genommen ist. Doch haben wir es für nötig gehalten, uns auch noch systematisch mit ihm zu befassen, zumal bei uns berechnete Zweifel entstanden sind, ob er tatsächlich eine solche Stütze für die Zeit-Theorie des Richtungshörens ist, wie das im allgemeinen angenommen wird. Über die bei unseren Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse soll im Folgenden kurz berichtet werden.

I. Methodik

Soweit nicht anders angegeben, benutzten wir bei den Versuchen üblichen Gasschlauch von 15 mm Durchmesser. An den Schlauchenden befanden sich Oliven, die mittels eines federnden Metallbügels fest in die Gehörgänge gedrückt wurden, so daß ein möglichst guter Abschluß entstand. Das mittlere Schlauchstück lag für gewöhnlich neben einer Latte mit Millimetereinteilung auf einem Tisch, während die seitlichen Stücke frei in der Luft hingen. Um die genaue Schlauchmitte stets leicht zu erkennen, trug diese eine Markierung.

Das Anschlagen des Schlauches erfolgte mit einer dünnen, ca. 15 cm langen Nadel, und zwar in einem Teil der Versuche mit der Hand, in einem anderen Teil mittels einfacher mechanischer Vorrichtungen. Doch boten letztere kaum Vorteile, da der durch Anschlagen der Nadel erzeugte Schall immer sowohl nach Frequenz als auch nach Intensität weitgehend undefiniert war. In nochmals anderen Versuchen wandelten wir daher die Apparatur so um, daß Schall von genau bekannter Frequenz und Intensität zu Verwendung kam. Des näheren soll das Vorgehen dabei erst unten im Zusammenhang beschrieben werden.

Zur streng unwissentlichen Durchführung der Versuche befand sich zwischen dem mittleren Teil des Schlauches und der Versuchsperson (Vp.) ein großer Schirm. Diese wurde aufgefordert, für den jeweils wahrgenommenen Schall anzugeben, ob er aus der Medianebene oder von links oder rechts zu kommen schien. Diesbezügliche Aussagen waren allgemein mit großer Genauigkeit möglich, und sie konnten so auch leicht zu Schwellenbestimmungen verwandt werden.

Bei diesen gingen wir im einzelnen wie folgt vor (vgl. *Pauli-Arnold*⁴⁾: Nachdem in Vorversuchen festgestellt war, von welcher ungefähren Größe die Entfernungen von der Schlauchmitte waren, bei denen Schall noch in die Medianebene oder nach rechts oder links verlegt wurde, stellten wir eine Reihe gleichmäßig abgestufter Abstände von der Schlauchmitte her, innerhalb deren der gesuchte Schwellenabstand lag. In jedem dieser Abstände wurde mindestens zehnmal ein Schallreiz gesetzt, in einzelnen Versuchsreihen auch zwanzigmal und mehr, je nach der gewünschten Genauigkeit der Schwellen. Die Prüfung der einzelnen Abstände erfolgte in bunter Reihenfolge. Die Aussagen der Vpn. lauteten jeweils: „Mitte“, „Rechts“ oder „Links“, wobei unbestimmte Urteile immer den Mitte-Urteilen zugezählt wurden.

Zur Berechnung von Schwellen aus den abgegebenen Urteilen wurden folgende Formeln verwandt:

$$1) \quad S_r = \left(D_r + \frac{i}{2} \right) - \frac{\Sigma r \cdot i}{n}$$

$$2) \quad S_l = \left(D_l - \frac{i}{2} \right) + \frac{\Sigma l \cdot i}{n}$$

Als Kontrollformel hatte hier noch die Gleichung

$$3) \quad S_r - S_l = \frac{\Sigma m \cdot i}{n}$$

Bedeutung. Im einzelnen sind hier: S_r die Schwelle für die sicheren Rechtsurteile, S_l die Schwelle für die sicheren Linksurteile, D_r der größte untersuchte Abstand nach rechts, D_l der größte untersuchte Abstand nach links, i das Intervall von einem untersuchten Abstand zum nächsten, n die Zahl der auf jeden Abstand entfallenden Urteile, Σ_r , Σ_l und Σ_m die Summen der insgesamt abgegebenen Rechts-, Links- und Mitte-Urteile. Die Formeln werden unten durch die Abb. 1 und 2 verständlicher werden.

Zur Berechnung der Streuung von S_r und S_l dienen die Formeln:

$$4) \quad St_r = \pm \frac{f_r \cdot i}{2n}$$

$$5) \quad St_l = \pm \frac{f_l \cdot i}{2n}$$

wobei St_r die Streuung von S_r , St_l die Streuung von S_l , f_r die Summe der rechts fehlenden und irrtümlich dazugekommenen Urteile und f_l die Summe der links fehlenden und irrtümlich dazugekommenen Urteile, i das Intervall von einem untersuchten Abstand zum nächsten und n die Zahl der abgegebenen Urteile bedeuten. Auch diese Formeln werden unten durch die Abb. 1 und 2 verständlicher werden.

Als Vpn. standen außer den Verfassern Assistenten des Instituts und Studenten zur Verfügung. Vor Beginn der eigentlichen Versuche wurden die Vpn. auf die von ihnen zu machenden Beobachtungen hin maximal eingeübt. Zur Aufmerksamkeitssteigerung wurde vor jedem Anschlagen des Schlauches ein kurzes vorbereitendes Zeichen gegeben. Sodann war wichtig, daß immer hinreichend Pausen zwischen die einzelnen Versuche gelegt wurden, um keine Ermüdungserscheinungen aufkommen zu lassen.

II. Ergebnisse

1. Allgemeines

Das allgemeine Aussehen der so durchgeführten Versuche läßt sich am besten an einem Beispiel (Abb. 1) veranschaulichen. Auf der Abszisse sind die untersuchten Abstände von der Schlauchmitte aufgetragen, auf der Ordinate die Zahl der auf jeden Abstand entfallenden Rechts-, Links- und Mitte-Urteile. Die Abbildung kann für die von uns hier durchgeführten Versuche als typisch angesehen werden: In ihr nimmt von links nach rechts die Zahl der Links-Urteile allmählich ab, die der Rechts-Urteile zu, ohne daß aber irgendwo eine scharfe Grenze zu ziehen ist. Die Abstände, bei denen einerseits nur Links-Urteile und andererseits nur Rechts-Urteile zu erhalten sind, liegen weit auseinander. Die Zahl der Mitte-Urteile dagegen durchläuft ein Maximum. Seiner Lage nach fällt dieses nicht immer wie hier mit dem Abstand Null, d. h. der objektiven Mitte, zusammen, vielmehr kann es auch rechts oder links davon liegen.

Die Abb. 2 zeigt, wie wir Schwellen berechnet haben: Als Schwelle für die sicheren Rechts-Urteile S_r ist der Punkt auf der Abszisse angenommen worden, bei dem die Flächenstücke zwischen der in S_r errichteten Senkrechten und der Kurve der Rechts-Urteile (in der Abb. 2 horizontal schraffiert) gleich sind. Denkt man sich das untere linke Flächenstück nach oben rechts umgeklappt und durch das obere Flächen-

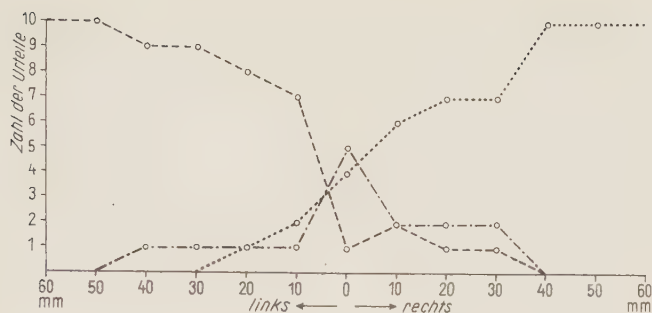


Abb. 1

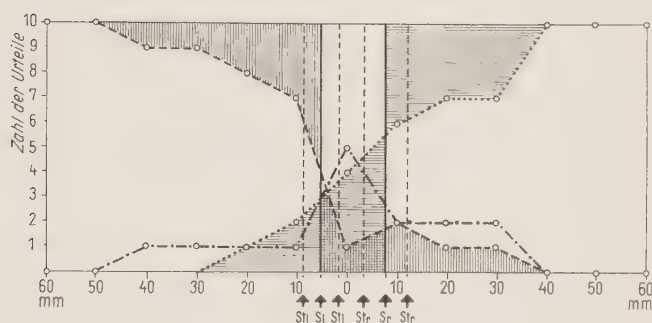


Abb. 2

Abszisse: Abstand von der Schlauchmitte in mm, Ordinate: Zahl der Urteile.
 = Rechts-Urteile, ---- = Links-Urteile, - · - · - = Mitte-Urteile.

stück ersetzt, so wird der Bereich der Rechts-Urteile, der von der Kurve der Rechts-Urteile, der Abszisse und der Senkrechten am rechten Ende der Abszisse umgrenzt wird, in ein Rechteck verwandelt, das bis S_r reicht (vgl. Formel 1).

Völlig entsprechend ist hier als Schwelle für die Links-Urteile S_l der Punkt auf der Abszisse angenommen worden, für den die Flächenstücke zwischen der in S_l errichteten Senkrechten und der Kurve der Links-Urteile (in der Abb. 2 senkrecht schraffiert) gleich sind. Denkt man sich das untere rechte Flächenstück nach oben links umgeklappt und durch das obere Flächenstück ersetzt, so wird der Bereich der Links-Urteile, der von der Kurve der Links-Urteile, der Abszisse und der Ordinate umgrenzt wird, in ein Rechteck verwandelt, das bis S_l reicht (vgl. Formel 2).

Der Bereich der Mitte-Urteile, der von der Kurve der Mitte-Urteile und der Abszisse begrenzt wird, ist gemäß Formel 3, gleich dem Rechteck zwischen den Senkrechten in S_r und S_l .

Je flacher die Kurve der Rechts-Urteile bzw. die der Links-Urteile verläuft, umso größer ist die Streuung von S_r bzw. S_l . Gleichzeitig sind

dann die in Abb. 2 schraffiert gezeichneten Flächenstücke größer, die so als Maß für die Streuung verwandt werden können. Verwandelt man sie ebenfalls in Rechtecke, bei denen die eine Seite gleich der Zahl der Urteile auf jeder Stufe ist, so ist die andere Seite der Streuungswert, zu dessen Berechnung die Formeln 4 und 5 verwandt sind. Sie ergeben zwar nur Näherungswerte. Doch ist die Aufstellung genauer Formeln nicht schwierig, sie sind aber kompliziert und für die allgemeine Anwendung zu unbequem. Im übrigen kommt es bei Angabe der Streuung nicht so sehr auf letzte Genauigkeit als vielmehr auf die Größenordnung an, die anzugeben die Formeln 4 und 5 genügen.

2. Änderungen des Schlauches

A. Die Länge des Schlauches

Im weiteren berichten wir zunächst über Versuche mit Schläuchen verschiedener Länge. Um die mit der Schlauchlänge auftretenden Schwellenänderungen möglichst sinnfällig zu machen, verwandten wir Schläuche bis zu 20 m. Aus der Tab. 1 ist zu ersehen, daß mit wachsender Schlauchlänge die Schwellen für die sicheren Rechts- und Links-Urteile (S_r und S_l) zuerst rasch, dann langsam zunehmen. Auch nehmen mit wachsender Schlauchlänge die Streuungswerte (St_r und St_l) zuerst rasch, dann langsam zu (siehe dazu auch Abb. 3). Der Anstieg von S_r und S_l beträgt im Mittel 213 und 164 ‰, der Anstieg von St_r und St_l 275 und 152 ‰.

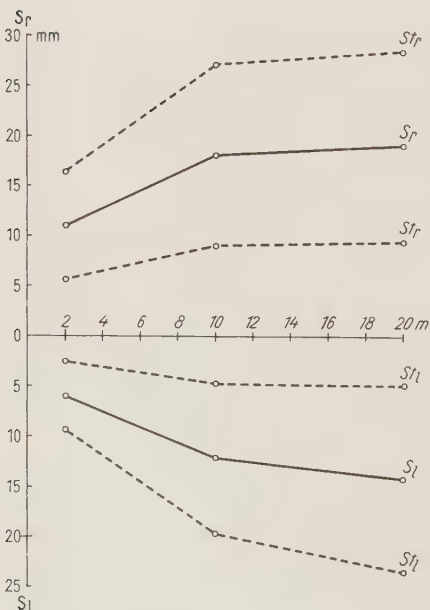


Abb. 3. Einfluß der Schlauchlänge. Zeichnerische Darstellung der Mittelwerte aus Tab. 1. Abszisse: Schlauchlänge in m, Ordinate: nach oben S_r und St_r , nach unten S_l und St_l .

Wenn in der Tabelle die Werte von S_r im allgemeinen kleiner als die von S_l sind, so kann man versucht sein, das darauf zurückzuführen, daß die Schlauchmitte nicht genau bestimmt war, die bei elastischen Schläuchen bis zu 20 m Länge auf den Millimeter zu finden nicht leicht ist. Wenn wir die Schlauchenden an den Ohren vertauschten, war aber weiterhin S_r im allgemeinen kleiner als S_l . Der Unterschied zwischen beiden muß also eine andere Erklärung haben, und zwar dürfte das die sein, daß man auf beiden Ohren meistens ungleich hört, und zwar rechts besser als links, was ähnlich wie die Rechts- und Linkshändigkeit mit einer ungleichen Ausbildung der beiden Hirnhälften zusammenhängt. Wenn wir das Hörvermögen des einen Ohres durch Einführen eines Wattlepfropfes in den einen Gehörgang künstlich herabsetzten, nahm die Ungleichheit zwischen S_r und S_l sofort stark zu, und außerdem wanderten dann S_r und S_l nach der Seite des verstopften Ohres zu. Auch ließ sich durch Verwendung eines kleineren und größeren Wattlepfropfes die Ungleichheit zwischen S_r und S_l abstufen. Auf diese Weise konnte also auch

Tabelle 1

Einfluß der Schlauchlänge

		S_r (in mm)	St_r (in mm)	S_l (in mm)	St_l (in mm)
<i>Versuch 1</i>					
Schlauchlänge	2 m	8	± 3	13	$\pm 5,5$
„	10 m	15	$\pm 6,3$	17	$\pm 7,7$
„	20 m	17	$\pm 9,1$	23	$\pm 8,5$
<i>Versuch 2</i>					
Schlauchlänge	2 m	10	$\pm 3,1$	15	$\pm 7,1$
„	10 m	19	$\pm 7,5$	18	$\pm 6,3$
„	20 m	19	$\pm 7,6$	21	$\pm 8,1$
<i>Versuch 3</i>					
Schlauchlänge	2 m	6	$\pm 3,3$	11	$\pm 5,3$
„	10 m	12	$\pm 7,4$	18	$\pm 9,1$
„	20 m	14	$\pm 9,3$	19	$\pm 9,4$
<i>Versuch 4</i>					
Schlauchlänge	2 m	6	$\pm 2,5$	13	$\pm 3,5$
„	10 m	14	$\pm 6,8$	15	$\pm 7,3$
„	20 m	15	± 10	16	$\pm 9,3$
<i>Mittelwerte</i>					
Schlauchlänge	2 m	7,5	$\pm 3,2$	12,5	$\pm 5,8$
„	10 m	14,5	$\pm 7,2$	17,7	$\pm 8,0$
„	20 m	16,0	$\pm 8,8$	20,5	$\pm 8,8$

direkt gezeigt werden, daß die Ungleichheit der Rechts- und Linksschwelle mit einem Unterschied im Hörvermögen der beiden Ohren zu tun hat.

Rechnet man die in der Tab. 1 in Millimeter angegebenen Schwellen in Laufzeitdifferenzen um — für die Schallgeschwindigkeit in dem Schlauch sind dabei immer 340 m/sec angenommen —, kommt man allgemein zu etwas höheren Werten als der von Pohl¹ gefundene. Für einen 2 m langen Schlauch gibt Pohl eine Laufzeitdifferenz von $3 \cdot 10^{-5}$ sec an, während wir hier im Mittel $6 \cdot 10^{-5}$ sec errechnen. v. Skramlik² findet für einen 2 m langen Schlauch bei der Verwendung von zwei verschiedenen Verfahren der Schwellenbestimmung $4,5 \cdot 10^{-5}$ und $6,75 \cdot 10^{-5}$ sec. Größere Bedeutung kommt diesen Unterschieden aber nicht zu, da sie rein methodisch bedingt sind, indem nämlich jeder Autor eine andere Art der Schwellenbestimmung verwandt hat.

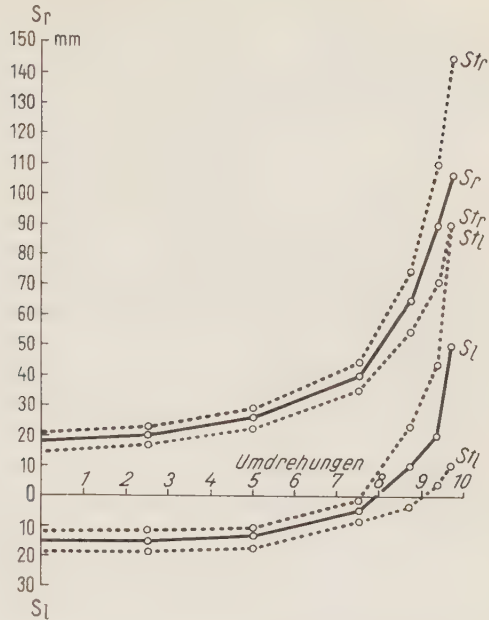
B. Die Weite des Schlauches

Für Schläuche verschiedener Weite (Änderung zwischen 3 und 30 mm) war es nicht möglich, eindeutige Änderungen von S_r und S_l festzustellen.

Große Änderungen erhielten wir aber immer, wenn wir die Weite des Schlauches nur einseitig änderten, derart daß wir diesen an umschriebener Stelle mehr oder weniger zudrückten. Hierzu benutzten wir eine übliche Schlauchklemme. Ein Beispiel für die bei solch einseitiger Weitenabnahme des Schlauches erhaltenen Ergebnisse ist die Abb. 4. Sie zeigt, daß S_r mit Zudrücken des Schlauches rechts immer größer wird; S_l dagegen wird zunächst kleiner, um darauf das Vorzeichen zu ändern und über die Schlauchmitte wegzuwandern. Auch ist zu sehen, daß die Streuung mit dem Zudrücken größer wird. Um den Schall in die Medianebene zu verlegen, muß man den Schlauch bei Zudrücken rechts mehr und mehr von der Mitte weg nach rechts anschlagen. Über die Mitte des Schlauches, die man sonst gut erkennt, wird man durch das Zudrücken also völlig getäuscht.

Für die Erklärung dieser Ergebnisse ist wichtig, daß die Schallintensität auf der abgeklemmten Schlauchseite geringer als auf der anderen ist. Denn offenbar kommt es hier für die Schallokalisation auch sehr auf diese unterschiedliche Intensität an! Um das richtig zu verstehen, darf man nun nicht durch eine reine Zeit-Theorie des Richtungshörens voreingenommen sein. Sieht man sich auf anderen Sinnesgebieten um, findet man aber völlig Entsprechendes, nämlich daß auch da die Intensität zweier Reize deren Lokalisation bestimmt: Appliziert man z. B. der äußeren Haut zwei Druckreize, simultan oder sukzessiv, in einem Abstand, der kleiner als die Raumschwelle ist, so werden die beiden Reize, wenn sie gleich stark sind, in die Mitte zwischen ihnen verlegt; verwendet man aber einen starken und einen schwachen Reiz, erfolgt die Lokalisation immer gegen den starken Reiz zu (v. Frey⁵). Dasselbe beobachtet man bei der Verwendung von

Abb. 4. Einfluß der Schlauchweite. Umschriebene Abklemmung des Schlauches rechts, ca. $\frac{1}{2}$ m vor dem Ohr. Abszisse: Zahl der Umdrehungen der Klemme, Ordinate: nach oben S_r und St_r , nach unten S_l und St_l .



Kalt-, Warm-, Schmerzreizen usw. (Rein und Strughold⁶, Schriever⁷), und es gilt so als eine alte Regel für die Lokalisation von Reizen, daß der stärkere den schwächeren „anzieht“. Um nichts anderes handelt es sich auch hier bei der Lokalisation von Schall, für den also, wenn er für beide Ohren in seiner Intensität merklich verschieden ist, auch die Intensität mitbestimmend für die Schallokalisation ist.

Wie die Physik lehrt, ist die Schallgeschwindigkeit in Rohren kleiner als im offenen Raum und in engen Rohren kleiner als in weiten, was mit der Wandreibung zusammenhängt (vgl. Bergmann-Schaefer³ S. 381). Wir können so auch für den beschriebenen Versuch annehmen, daß die Schallgeschwindigkeit durch das Zudrücken des Schlauches kleiner wird, und dem zu Folge muß der Schall ceteris paribus an dem Ohr der nicht zugeführten Seite eher ankommen. Gegenwärtig man sich aber, daß die Änderungen der Schallgeschwindigkeit in Rohren mit der Rohrweite im allgemeinen nicht groß sind, und daß hier das verengte Schlauchstück nur ca. 1 cm (!) lang ist, kommt man zu dem Schluß, daß die durch das Zudrücken des Schlauches hervorgerufene Laufzeitdifferenz nur sehr klein ist — und zwar so klein, daß sie wohl keine wesentliche Rolle spielen kann. Das hier Wesentliche ist die unterschiedliche Schallintensität!

C. Die Materialbeschaffenheit und Füllung des Schlauches

Verwandten wir an Stelle des üblichen Schlauches einen extrem harten oder einen extrem weichen Schlauch, fanden wir keine sicheren Änderungen von S_r und S_l .

Wohl aber erwies sich für letztere die jeweilige Füllung des Schlauches als sehr wichtig, wenn wir in ihn also statt Luft andere Gase brachten. An sich war dann zu erwarten, daß sich S_r und S_l , die in Millimeter gemessen werden, entsprechend der anderen Schallgeschwindigkeit mitänderten. Tatsächlich traten aber oft noch große zusätzliche Änderungen auf! Ein Beleg dafür sind die in der Tab. 2 zusammengestellten Versuchsergebnisse, bei denen wir den Schlauch einmal mit Luft und einmal mit Wasserstoff gefüllt hatten. Entsprechend der ca. 4 mal größeren Schallgeschwindigkeit des Wasserstoffs gegenüber Luft (Luft 340 m/sec, Wasserstoff 1200 m/sec) hätte man vermuten können, daß auch S_r und S_l ca. 4 mal größer werden. In Wirklichkeit werden sie aber 10 fach größer und mehr! Es ist das ein auf den ersten Blick sehr merkwürdiger Befund — ähnlich wie oben der, daß sich S_r und S_l mit der Länge des Schlauches ändern. Doch sind diese Befunde gar nicht so verschieden, wie das zunächst den Anschein hat, vielmehr werden wir unten zeigen, daß beide sogar eine ähnliche Erklärung haben.

Tabelle 2

Einfluß der Schlauchfüllung

(Länge des Schlauches 2 m)

Versuch 1	S_r (in mm)	St_r (in mm)	S_l (in mm)	St_l (in mm)
Luft	8	± 3	13	$\pm 5,5$
Wasserstoff	94	± 13	90	$\pm 10,0$
Versuch 2				
Luft	6	$\pm 3,3$	11	$\pm 5,5$
Wasserstoff	90	$\pm 12,0$	110	$\pm 12,0$
Versuch 3				
Luft	10	± 3	15	$\pm 6,1$
Wasserstoff	112	± 15	104	$\pm 11,0$
Versuch 4				
Luft	6	$\pm 2,5$	13	$\pm 3,5$
Wasserstoff	112	$\pm 14,0$	102	$\pm 10,0$
Mittelwerte				
Luft	7,5	$\pm 2,9$	13	$\pm 5,1$
Wasserstoff	102,0	$\pm 13,0$	101	$\pm 10,0$

Füllten wir den Schlauch mit Wasser (Schallgeschwindigkeit 1200 m/sec), trat leider die Schwierigkeit auf, daß wir das Aufklopfen auf den Schlauch nicht mehr hörten, offenbar weil dann die Schallreflektion an der Grenze Wasser/Luft im Gehörgang zu groß war und damit keine genügenden Schallstärken mehr weitergeleitet wurden.

3. Änderungen des Schalls

In den bisher beschriebenen Versuchen wurde der Schall immer durch Aufklopfen einer Nadel auf den Schlauch erzeugt. Dieses erfolgte in einer Reihe von Versuchen mit der Hand, in anderen mittels einfacher mechanischer Vorrichtungen. Auch wurde in einem Teil der Versuche stärker und in einem anderen Teil schwächer aufgeklopft. Doch bekamen wir auf diese Weise nie sichere Schwellenänderungen — es sei denn, daß wir extrem schwachen Schall verwandten, für den die Schwellen deutlich anstiegen. Nun heißt das aber noch nicht, daß die Schallgebung sonst auf den Versuchsausfall überhaupt keinen Einfluß hat. Daß das so ist, ist sogar recht unwahrscheinlich, und so haben wir dann die bisher benutzte Apparatur umgebaut. Dabei gingen wir wie folgt vor (Abb. 5):

Zur Schallerzeugung benutzen wir jetzt einen Tonfrequenzgenerator (Philips GM 2307) mit angeschlossenem Lautsprecher. Letzterer war in einer schalldichten Kiste untergebracht und stand durch ein geeignetes, ihm fest aufsitzendes Übergangsstück mit einem Schlauch in Verbindung, der aus der Kiste austrat. Der Schlauch führte über einen Glashahn zu einem T-förmigen Metallrohr, über dessen beide freie Schenkel zwei seitliche Rohre gestülpt waren. In ihnen konnte das T-Stück hin- und hergeschoben werden. Die Rohre standen mit Schläuchen in Verbindung, die zu den Ohren der Vp. bzw. zu einem Kondensatormikrophon und Kathodenstrahl-Oscillographen führten, so daß der vom Lautsprecher abgegebene Schall an den Schlauchenden sowohl gehört als auch registriert werden konnte. Bei geschlossenem Glashahn hörte man an den Schlauchenden nichts, wohl aber bei geöffnetem Glashahn. Um wieder nur kurz dauernden Schall herzustellen, verfahren wir meist so, daß wir den Glashahn rasch um 180° drehten. Durch Verschieben des T-Stückes konnten wir an den Schlauchenden wieder Laufzeitdifferenzen herstellen.

Diese Versuchsanordnung hat gegenüber der früher gebrauchten vor allem den großen Vorteil, daß jetzt mit reinen, beliebig wählbaren Frequenzen gearbeitet werden konnte. Sodann war die Intensität des Schalls fein abstufbar.

Hielten wir alle sonstigen Versuchsbedingungen konstant und änderten wir in der Anordnung allein die Intensität, so fanden wir in einem weiten Bereich keine Änderungen von S_r und S_l sowie St_r und St_l . Doch stiegen die Werte dafür bei extrem schwachem Schall an, was dem in den obigen Aufklopfversuchen Gefundenen entspricht.

Änderten wir dagegen allein die Frequenz, so änderten sich S_r und S_l sowie St_r und St_l stark mit, und zwar nahmen sie mit wachsender

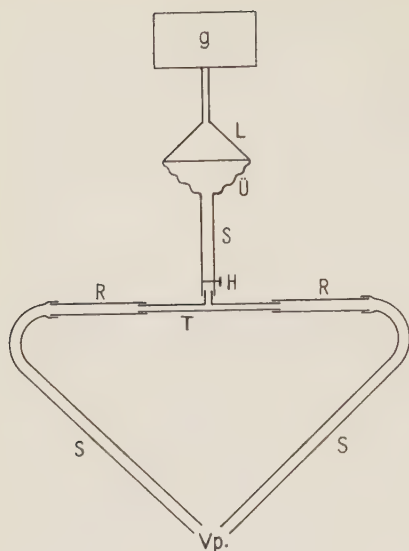


Abb. 5. g Tongenerator, L Lautsprecher, Ü Übergangsstück, S Schlauch, H drehbarer Hahn, R seitliches Rohr (fest), T T-Stück (verschiebbar), Vp Versuchsperson.

Frequenz zuerst rasch, dann langsam ab (Tab. 3, Abb. 6). Bei 50 Hz sind die Werte im Mittel ca. 6 mal (!) so groß wie bei 500 Hz. Noch größere Frequenzen als 500 Hz waren mit unserer Anordnung schwer zu untersuchen, da dann die Schallabsorption in dem Schlauch zu stark war, so daß keine hinreichenden Intensitäten mehr die Ohren erreichten.

Machten wir den Schlauch in der neuen Apparatur verschieden lang, so fanden wir unter sonst gleichen Bedingungen keine oder nur geringe Änderungen von S_r und S_l sowie St_r und St_l — ganz im Gegensatz zu den obigen Aufklopfversuchen, in denen die genannten Größen

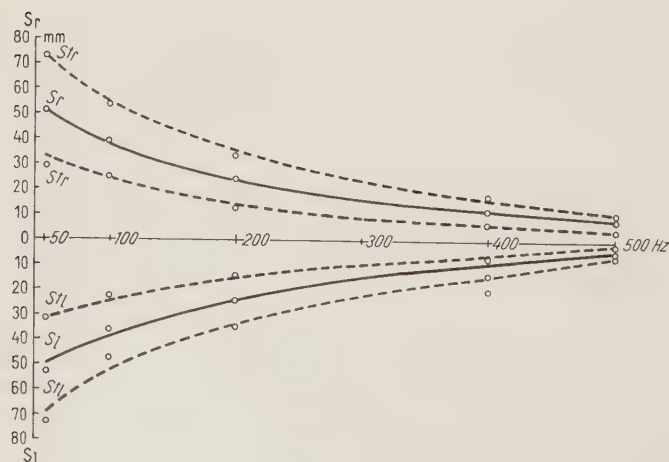


Abb. 6. Einfluß der Frequenz. Zeichnerische Darstellung der Mittelwerte aus Tab. 3. Abszisse: Frequenz in Hz, Ordinate: nach oben S_r und St_r , nach unten S_l und St_l .

Tabelle 3
Einfluß der Frequenz
 (Länge des Schlauches 2 m)

Versuch 1	S_r (in mm)	St_r (in mm)	S_l (in mm)	St_l (in mm)
50 Hz	51	$\pm 24,0$	42	$\pm 19,0$
100 „	39	$\pm 13,5$	37	$\pm 12,5$
200 „	21	$\pm 9,5$	22,5	$\pm 8,5$
400 „	13	$\pm 3,0$	10,5	$\pm 3,5$
500 „	11	$\pm 3,5$	5,5	$\pm 3,5$

Versuch 2

50 Hz	59	$\pm 19,0$	51	$\pm 19,5$
100 „	40	$\pm 17,5$	31	$\pm 17,5$
200 „	19	$\pm 11,0$	23	$\pm 10,0$
400 „	14	$\pm 2,5$	9	$\pm 5,0$
500 „	7,5	$\pm 2,5$	4	$\pm 3,0$

Versuch 3

50 Hz	55	$\pm 29,0$	54	$\pm 17,0$
100 „	53	$\pm 15,5$	31	$\pm 15,0$
200 „	33,5	$\pm 17,0$	20,5	$\pm 13,0$
400 „	15	$\pm 8,0$	15	$\pm 8,0$
500 „	13	$\pm 6,0$	8,5	$\pm 2,5$

Mittelwerte

50 Hz	55	$\pm 24,0$	49	$\pm 18,5$
100 „	44	$\pm 15,5$	33	$\pm 15,0$
200 „	24,5	$\pm 12,5$	22	$\pm 10,5$
400 „	14	$\pm 4,5$	11,5	$\pm 5,5$
500 „	10,5	$\pm 4,0$	6,0	$\pm 3,0$

mit der Schlauchlänge immer stark anstiegen. Dieser verschiedene Versuchsausfall war anfänglich nicht wenig überraschend, und es wurde so zunächst an Versuchsfehler gedacht. Doch ergaben Nachprüfungen immer wieder das gleiche. In den Versuchen mit dem Tonfrequenz-Generator und Lautsprecher haben wir es mit reinen Frequenzen zu tun, in den Aufklopfversuchen aber mit Frequenz-Gemischen. Es war so zu vermuten, daß bei dem Aufklopfen auf Schläuche unterschiedlicher Länge die einzelnen Frequenzen unterschiedlich absorbiert werden, und das gab uns dann Anlaß, hier noch die Frequenz-Absorption näher zu untersuchen. Daß diese bei kurzen und langen Schläuchen verschieden ist, zeigt bereits, daß die Vpn. für letztere den Schall meistens

als „dumpfer“ angaben. Bei der Untersuchung mit dem Tonfrequenz-Generator und Lautsprecher fanden wir, daß ein Ton von z. B. 500 Hz, der an den Enden des 2 m langen Schlauches gut hörbar war, an den Enden des 10 m langen Schlauches eventuell kaum noch und an den Enden des 20 m langen Schlauches überhaupt nicht mehr gehört wurde. Ein Ton von z. B. 50 Hz dagegen war an den Enden von Schläuchen von 2, 10 und 20 m Länge ohne allzu große Intensitätsunterschiede zu hören. Mit einem Kondensatormikrophon und Kathodenstrahloszillographen haben wir die Absorption von Tönen verschiedener Frequenz auch leicht messen können, wobei sich ebenfalls zeigte, daß sie bei hohen Frequenzen stärker als bei niederen war, und daß sie bei hohen Frequenzen und langen Schläuchen bis zu einer völligen Auslöschung des Tons führen konnte. Die in den obigen Aufklopfversuchen mit verschiedenen langen Schläuchen erhaltenen Ergebnisse sind damit so zu erklären, daß mit wachsender Schlauchlänge immer weniger hohe Frequenzen an den Schlauchenden ankommen. Da nun aber hohe Frequenzen mit kleinen und niedere Frequenzen mit großen Werten von S_r und S_l sowie St_r und St_l gekoppelt sind (vgl. Tab. 3), müssen diese Werte mit der Schlauchlänge ansteigen. Auch ist jetzt zu verstehen, warum sie nur in den Aufklopfversuchen ansteigen und nicht in denen mit dem Tonfrequenzgenerator und Lautsprecher.

Ähnlich wie in Schläuchen verschiedener Länge werden auch in Schläuchen mit verschiedener Füllung die einzelnen Frequenzen unterschiedlich absorbiert, und die Erklärung für die hier gemessenen anderen Laufzeitdifferenzen ist damit möglicherweise dieselbe wie bei verschieden langen Schläuchen.

4. Die Bedeutung der Medianebene

Nach der Untersuchung verschiedener Schläuche und verschiedener Arten der Schallgebung änderten wir die Versuchsbedingungen so, daß wir S_r und S_l sowie St_r und St_l nicht nur für die Mitte des Schlauches bestimmten, sondern jetzt auch für Festpunkte, die mehr oder weniger weit rechts bzw. links davon lagen. Bei dem Aufklopfen auf solche seitlich gelegenen Festpunkte wurde der Schall seitlich lokalisiert, und es war nun die Frage, von welchen Schlauchstellen ab sich die Seiten-

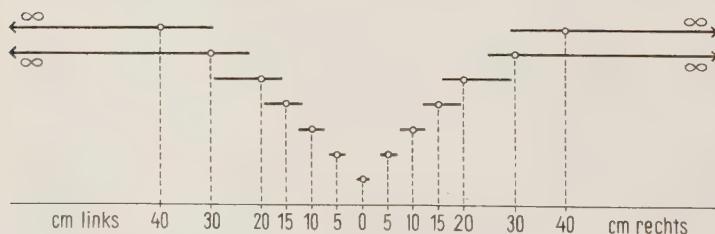


Abb. 7. Einfluß der Medianebene. Zeichnerische Darstellung der Werte für S_l und S_r aus Tab. 5. Auf der unteren Horizontalen Festpunkte in verschiedener Entfernung von der Schlauchmitte. Die Horizontalen darüber entsprechen in ihren Längen S_l und S_r .

lokalisation gerade änderte. Wir fanden dann, daß mit wachsender Entfernung der Festpunkte von der Schlauchmitte S_r und S_l sowie St_r und St_l zuerst langsam, dann immer rascher anstiegen (Tab. 4, Abb. 7). Um Abweichungen von der Schlauchmitte zu erkennen, bei deren Anschlagen der Schall in die Medianebene verlegt wird, brauchen wir also kleinste Laufzeitdifferenzen. Um Abweichungen von immer weiter von der Mitte weg gelegenen Schlauchstellen zu erkennen, bei deren Anschlagen der Schall mehr und mehr in seitliche Richtung verlegt wird, brauchen wir dagegen immer größere Laufzeitdifferenzen. Und von Schlauchstellen ab, bei deren Anschlagen der Schall bereits extrem rechts bzw. extrem links lokalisiert wird, kann auch die größte Laufzeitdifferenz keinen weiteren Rechts- bzw. Links-Eindruck mehr hervorrufen, d. h. daß die gemessene Schwelle dann ∞ wird.

Tabelle 4

Verschiedene Festpunkte

(Länge des Schlauches 2 m)

Festpunkt links v. d. Mitte (in mm)					Festpunkt rechts v. d. Mitte (in mm)				
	S_r (in mm)	St_r (in mm)	S_l (in mm)	St_l (in mm)		S_r (in mm)	St_r (in mm)	S_l (in mm)	St_l (in mm)
0	7,5	$\pm 3,2$	7,5	$\pm 3,2$	0	7,5	$\pm 3,2$	7,5	$\pm 3,2$
50	15,0	$\pm 4,0$	15,0	$\pm 6,0$	50	16,0	$\pm 6,0$	14,0	$\pm 6,0$
100	20,0	$\pm 6,0$	30,0	$\pm 10,0$	100	24,0	$\pm 7,5$	18,0	$\pm 7,0$
150	30,0	$\pm 10,0$	45,0	$\pm 12,0$	150	46,0	$\pm 10,0$	30,0	$\pm 8,0$
200	40,0	$\pm 13,0$	95,0	$\pm 32,0$	200	92,0	$\pm 29,0$	40,0	$\pm 10,0$
300	75,0	$\pm 18,0$	∞	∞	300	∞	∞	72,0	$\pm 20,0$
400	100,0	$\pm 30,0$	∞	∞	400	∞	∞	100,0	$\pm 30,0$

Auf Laufzeitdifferenzen allein kann es also beim Richtungshören unmöglich ankommen. Vielmehr hat bei ihm auch noch die Medianebene eine besondere Bedeutung. Wie bekannt wissen wir von dieser auch durch andere Sinne, und offenbar wird dieses Wissen bei der Schalllokalisation mitverwandt — eine Hilfe, die man bisher viel zu wenig beachtet hat, und auf die hier deshalb nachdrücklich hingewiesen sei.

Von nicht geringem Interesse sind in diesem Zusammenhang auch Beobachtungen, die man bei der Bestimmung von simultanen und sukzessiven Raumschwellen für Druck-, Kalt-, Warm-, Schmerzempfindungen usw. gemacht hat (Rein und Strughold⁶, Schriever⁷). Appliziert man die beiden Reize beiderseits der Medianlinie der Stirn, der Lippen, des Halses, der Brust, des Bauches, des Rückens usw., so sind die gemessenen Raumschwellen immer auffällig klein gegenüber denen, die man findet, wenn die beiden Reize nur einseitig, einige Zentimeter von der Median-

linie weg auftreffen. Diesbezügliche Unterschiede in den Raumschwellen können bis zum 5-fachen und mehr gehen! Es werden also auch Druck-, Kalt-, Warm-, Schmerzreize usw. besser lokalisiert, wenn sie auf die Körpermitte bezogen werden, was ganz dem entspricht, was wir hier für Schall gefunden haben.

5. Die eventuelle Miterregung des Drucksinns der Haut

Wenn man bei kurzen Schläuchen kleinere Werte für S_r und S_l sowie St_r und St_l findet als bei langen Schläuchen, so kann man fragen, ob das nicht eventuell auch damit zusammenhängt, daß bei den kurzen Schläuchen der Drucksinn der Haut miterregt wird.

Daß die Haut der äußeren Gehörgänge zu den am besten druckempfindlichen (und kitzelempfindlichen) Stellen des Körpers überhaupt zählt, ist allgemein bekannt. Empfänger für den Drucksinn sind an behaarten Körperstellen die die Haarbälge umgebenden Nervenkränze und an unbehaarten Körperstellen die Meißner'schen Tastkörperchen. Die Haare selbst spielen in Bezug auf den Drucksinn die Rolle von Krafthebeln, die von außen kommende Kräfte verstärken. Dadurch daß die äußeren Gehörgänge nun reichlich mit Haaren besetzt sind, sind sie für die Perception von Druckreizen ganz besonders geeignet. Die biologische Bedeutung des in den Gehörgängen so gut ausgebildeten Drucksinns ist darin zu sehen, daß er ein Wächter über das Eindringen von Fremdkörpern in die Gehörgänge ist, und daß er so dem Schutz des Gehörorgans dient.

Tabelle 5

Schwellen für Tastempfindungen

(Länge des Schlauches 4 m)

	S_r (in mm)	St_r (in mm)	S_l (in mm)	St_l (in mm)
Versuch 1	95	± 21	114	± 27
Versuch 2	101	± 26	119	± 31
Versuch 3	70	± 30	93	± 24
Mittelwerte	88	± 26	108	± 27

Daß auch für den Drucksinn bei der Einwirkung von Reizen auf die rechte und linke Körperseite nur sehr geringe Laufzeitdifferenzen genügen, um das Wahrgenommene bald rechts, bald links zu lokalisieren, zeigt folgender einfache Versuch: Steckt die Vp. die Schlauchenden nicht in den rechten und linken Gehörgang, sondern nimmt sie diese in die rechte und linke Hand zwischen die Fingerbeeren, so empfindet sie bei Anklopfen des Schlauches leichte Erschütterungen, die sie bald auf beide Seiten, bald aber nur auf die eine oder andere Seite verlegt. Für diese verschiedenen Lokalisationen bestimmten wir dann wieder Schwellen in der Art wie oben. Die in der Tab. 5 zusammengestellten Versuchsergeb-

nisse wurden alle bei gleicher Klopfstärke wie in den obigen Hörversuchen gewonnen, und zwar an einem Schlauch von 4 m (!) Länge, woraus zunächst hervorgeht, daß auch noch an einem so langen Schlauch von der Mitte her kommende Erschütterungen an den Schlauchenden von dem Drucksinn gut wahrgenommen werden können. Als zweites sind in der Tabelle die niederen Schwellen von Interesse. Sie sind zwar deutlich größer als die unter entsprechenden Bedingungen für den Gehörsinn erhaltenen, immerhin aber von derselben Größenordnung.

Gleiche Versuche für den Drucksinn der Gehörgänge sind wohl nur an Vpn. möglich, die taub sind, da sonst gleichzeitig über den Gehörsinn lokalisiert wird. Solange aber nicht gezeigt ist, daß an tauben Versuchspersonen entsprechende Versuche völlig negativ ausfallen, wird man bei kurzen Schläuchen eine Mitbeteiligung des Drucksinns bei der Schalllokalisation nicht ausschließen können.

Zusammengefaßt kommt es bei dem Schlauchversuch also nicht nur auf Laufzeitdifferenzen an, vielmehr spielt bei ihm noch anderes eine Rolle:

Vor allem sind das die Frequenzen, aus denen sich der Schall zusammensetzt. Bei der Verwendung reiner Frequenzen steigen die Schwellen mit abnehmender Frequenz stark an.

Sodann ist die Intensität des Schalls für den Versuchsausfall von Bedeutung. Bei extrem schwachen Reizen nehmen die Schwellen zu. Ferner wandert bei einseitiger Abnahme der Schlauchweite und damit der Schallstärke der „Mitte-Eindruck“ immer mehr nach der Seite des schwächeren Schalls ab.

Zu beachten ist weiterhin, daß in dem Schlauchversuch bei reinen Frequenzen eine Laufzeitdifferenz stets mit einer Phasendifferenz einhergeht; es ist hier also auch noch eine solche mit in Rechnung zu stellen.

Für den Versuchsausfall spielt ferner eine große Rolle, ob man in Gegend der Medianebene oder seitlich zu lokalisieren hat.

Schließlich kommt eine Mitbeteiligung des Drucksinns der Haut der Gehörgänge in Frage.

Das Richtungshören ist also als ein sehr komplexer physiologischer Vorgang anzusehen. Es soll nicht bestritten werden, daß bei ihm Laufzeitdifferenzen eine besondere Rolle spielen, neben ihnen ist aber auch noch vieles andere von Bedeutung. Jedenfalls ist eine reine Zeit-Theorie des Richtungshörens heute nicht mehr aufrecht zu halten! Bei kritischer Betrachtung aller Gegebenheiten kommt man vielmehr nicht umhin anzunehmen, daß bei der Schalllokalisation immer alle Hilfen benutzt werden, die unter gegebenen Umständen überhaupt benutzt werden können. Das gerade auch für den Schlauchversuch zu zeigen, der immer noch als Hauptstütze für eine reine Zeit-Theorie angesehen wird, ist unser besonderes Anliegen gewesen.

Zusammenfassung

1. Der von R. W. Pohl angegebene Schlauchversuch, der zur Stütze der Zeit-Theorie des Richtungshörens dienen soll, ist viel komplizierter, als das zunächst den Anschein hat. Es wird gezeigt, daß für den Versuchsausfall die Länge des Schlauches eine Rolle spielt, insofern als mit dieser die gemessene Schwelle zuerst rasch, dann langsam ansteigt. Für Schläuche verschiedener Weite ist es schwieriger eindeutige Unterschiede in den Schwellen festzustellen. Ändert man die Schlauchweite aber nur einseitig, indem man den Schlauch z. B. an einer Seite an umschriebener Stelle mehr oder weniger zusammendrückt, erfahren auch die Schwellen starke Änderungen, wobei der Mitte-Eindruck nach der verengten Seite zu abwandert. Sodann ändern sich die Schwellen mit der Füllung des Schlauches. Bringt man in ihn statt Luft (Schallgeschwindigkeit 340 m/sec) z. B. Wasserstoff (Schallgeschwindigkeit 1200 m/sec), werden die in Millimeter Schlauchlänge gemessenen Schwellen größer, doch dann nicht entsprechend den Schallgeschwindigkeiten, sondern noch darüber hinaus, d. h. daß die errechnete Laufzeitdifferenz größer wird.

2. Erzeugt man den Schall nicht, wie üblich, durch Aufklopfen auf den Schlauch, sondern leitet man diesem in Gegend der Mitte reine Töne von bekannter Frequenz und Intensität zu, so nimmt mit wachsender Frequenz die gemessene Schwelle zuerst rasch, dann langsam ab. Auch beobachtet man dann, daß hohe Frequenzen viel stärker absorbiert werden als niedere. Mit Änderung der Intensität der Töne ändert sich die Schwelle im allgemeinen nicht. Wohl aber steigt sie bei extrem schwachen Tönen deutlich an, und auch ändert sie sich immer stark, wenn die Tonintensität auf dem rechten und linken Ohr verschieden ist, wie z. B. bei Zusammendrücken der einen Schlauchseite (vgl. oben).

3. Für den Ausfall des Schlauchversuchs spielt weiterhin die Medianebene eine besondere Rolle.

4. Schließlich ist bei dem Versuch eine Mitbeteiligung des Drucksinns der Haut des äußeren Gehörgangs nicht ausgeschlossen. Palpiert man die Enden z. B. eines 2 oder 4 m langen Schlauches mit den Fingerbeeren der rechten und linken Hand, so lokalisiert man ein Anschlagen des Schlauches von üblicher Stärke in die Mitte oder rechts oder links davon nahezu genau so gut wie bei Einführen der Schlauchenden in den rechten und linken Gehörgang. Die Druckempfindlichkeit der Haut des Gehörganges steht hinter der der Fingerbeeren aber kaum zurück.

5. Insgesamt kommt es bei dem Schlauchversuch also nicht nur auf Laufzeitdifferenzen sondern auch noch auf anderes an, was zeigt, daß das Richtungshören ein sehr komplexer physiologischer Vorgang ist. Eine reine Laufzeitdifferenz-Theorie des Richtungshörens ist also nicht länger haltbar. Vielmehr werden bei ihm immer alle Hilfen verwandt, die unter gegebenen Umständen überhaupt verwandt werden können.

Summary

It has been demonstrated that not only differences in the time passing from origin to the perception of the sound play a role in the tube-experiment devised by Pohl, but also the length, width and filling of the tube, the frequency and intensity of the sound, the median plane, possibly the sensitivity to pressure of the skin of the external auditory meatus and other factors. A theory of the perception of direction by hearing basing only on the difference in the time passing from origin to the perception of the sound can not be accepted; but all aids are used which are available under the conditions given.

Résumé

On montre que lors de l'expérience de *Pohl* à l'aide d'un tuyau les différences de temps de propagation ne sont pas les seules à jouer un rôle, mais aussi la longueur, la largeur et le remplissage du tuyau, la fréquence du son et son intensité, le plan antéro-postérieur, possiblement le sens à la pression de la peau des conduits auditifs extérieurs etc. ... On ne peut plus soutenir une théorie concernant la provenance des sons basée seulement sur les différences de temps de propagation; mais il faut utiliser tous les facteurs utilisables dans des circonstances données.

Schrifttum

1 *Pohl, R. W.*, Einführung in die Mechanik und Wärmelehre. 10. u. 11. A., Berlin, Göttingen 1947: 242 — 2 *v. Skramlik, E.*, Zschr. Biol. **107** (1954): 241 — 3 *Bergmann-Schaefer*, Lehrbuch der Experimentalphysik. 1. Bd., 2. u. 3. A. 1945: 381 — 4 *Pauli, R. u. W. Arnold*, Psychologisches Praktikum. Stuttgart 1957: 42 — 5 *v. Frey, M.*, Zschr. Biol. **59** (1912): 560 — 6 *Rein, H. u. M. Strughold*, Zschr. Biol. **82** (1925): 553 — 7 *Schriever, H.*, Zschr. Biol. **84** (1926): 562

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. F. Scheminzky)*

Zur Aetiologie der auskultatorischen Lücke*

Von H. Schröcksnadel

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 10. September 1958

Wenn man bei der auskultatorischen Methode der indirekten Blutdruckmessung den Kompressionsdruck in der Oberarmmanschette erniedrigt und sich nach Unterschreiten des systolischen Maximums die Korotkow'schen Töne einstellen, dann kann es vorkommen, daß die schon deutlich wahrgenommenen Geräusche plötzlich verschwinden, um erst bei merklich niedrigerem Manschettendruck wieder hörbar zu werden. Für diese von Cook und Taussig¹ 1917 zum ersten Male beschriebene Erscheinung hat sich die Bezeichnung auskultatorische Lücke (auscultatory gap, trou auscultatoire) eingebürgert. Pines und Scherf² halten in Übereinstimmung mit zahlreichen französischen und amerikanischen Angaben die auskultatorische Lücke für ein recht häufig vorkommendes Ereignis. Ihre Kenntnis ist für die Praxis nicht unwichtig, weil sie unter Umständen zu erheblichen Irrtümern bei der heute am meisten geübten auskultatorischen Blutdruckmessung Anlaß geben kann. Trotzdem finden sich im deutschsprachigen Schrifttum nur wenige Untersuchungen, welche darauf Bezug nehmen. Unseres Wissens beschäftigten sich näher mit diesem Phänomen von klinischer Seite Pines und Scherf sowie Siedek³ und von physiologischer Seite Wezler und Thauer⁴.

Nach den klinischen Beobachtungen ist über die auskultatorische Lücke folgendes bekannt. Sie findet sich bei völlig gesunden Personen ebenso wie bei den verschiedensten Kreislauferkrankungen. Ihr Ausmaß kann sich über den Bereich von nur wenigen mm Hg, nicht selten aber auch über 30—40 mm Hg erstrecken, wobei selbst bei ein und demselben Patienten die Größe der Lücke oft erheblich wechselt. Ebenso variabel ist auch ihre absolute Lage. Zumeist ist das Auslöschten der Schallphänomene im systolischen Druckbereich festzustellen, gelegentlich fehlen sie aber auch im Niveau des Minimaldruckes, so daß die auskultatorische Messung unter Umständen einen zu hohen diastolischen Wert ergibt. Hinsichtlich der Dauer erscheint die auskultatorische Lücke gleichfalls durch eine außerordentliche Inkonzanz charakterisiert. Pines

* Herrn Univ.-Prof. Dr. R. Wagner zum 65. Geburtstag.

und Scherf berichteten zwar von Fällen, in denen sie eine auskultatorische Lücke jahrelang in gleicher Weise beobachten konnten, im allgemeinen handelt es sich aber um ein recht flüchtiges Phänomen. Wie rasch vorübergehend die Erscheinung sein kann, geht daraus hervor, daß man sie manchmal nur bei der ersten Messung, nicht aber bei einer Wiederholung derselben nachzuweisen vermag. Von Interesse ist noch, daß die auskultatorische Lücke in einer Reihe von Fällen nur einseitig gefunden wurde bzw., daß sie rechts und links auffällige Größenunterschiede zeigte oder in einer verschiedenen Druckhöhe lag. Solche Seitendifferenzen scheinen sich gewöhnlich dann bemerkbar zu machen, wenn auch sonst Blutdruckverschiedenheiten auf beiden Körperhälften bestehen.

Über die Verursachung der auskultatorischen Lücke vermochte die klinische Beobachtung bisher keine Klarheit zu schaffen. Da sie anfänglich zumeist bei Aortenklappenstenosen gefunden wurde, vermutete man zunächst einen Zusammenhang mit dem bei diesem Klappenfehler nicht selten auftretenden anakroten Puls. Die Unhaltbarkeit dieser Annahme ergab sich aber schon aus der späterhin immer wieder festgestellten Tatsache, daß das zeitweise Auslöschen der Auskultationsphänomene durchaus nicht mit einem bestimmten Pulsbild gekoppelt sein muß. In neuerer Zeit vertrat Siedek noch einmal eine ähnliche Auffassung. Er fand bei der Registrierung der Manschettenoszillationen diese im Bereich der Lücke durch eine anakrote Zacke gekennzeichnet, welche sich auch im Sphygmogramm der A. brachialis, nicht aber in dem der A. cubitalis zeigte. Den plötzlichen Wechsel der Pulsform unter der Kompressionsmanschette glaubte er neben einem hohen Stauüberdruck für das Zustandekommen der auskultatorischen Lücke verantwortlich machen zu dürfen, ohne allerdings anzugeben, auf welche Art eine Schwingung im aufsteigenden Ast der Oszillationen zu einem Verschwinden der Gefäßgeräusche führen könnte. Andere Erklärungsversuche (Barbier⁵) gingen vom Entstehungsmechanismus der Korotkowschen Töne bei der auskultatorischen Blutdruckmessung aus. Nach Korotkow⁶ sind die bei der Auskultation über der Cubitalis zu hörenden Gefäßgeräusche darauf zurückzuführen, daß der in der Systole durch die Kompressionsstelle hindurchschlagende Puls die während der Diastole leergelaufene Arterie plötzlich füllt und die Gefäßwand in akustisch wahrnehmbare Schwingungen versetzt. Erlanger⁷ nimmt dagegen an, daß die Töne nicht durch eine einfache Anspannung der Arterienwand, sondern dadurch entstehen, daß das in das Gefäß hineinstürzende Blut auf eine dort noch vorhandene Blutsäule stößt und diese nach Art eines Wasserhammers erschüttert. Barbier suchte nun beide Erklärungen zu kombinieren, wobei er für die Auskultationsgeräusche im Bereich des maximalen Druckes vor allem die Wasserhammerphänomene, für die im Bereich des minimalen Druckes vorwiegend die jähe Anspannung der Arterienwand verantwortlich macht. Normalerweise würden sich, da ja bei der auskultatorischen Messung dauernd Töne zu hören sind, beide Zonen überschneiden. In Fällen aber, in denen die Wasserhammergeräusche schon aufhören, noch ehe die durch die Anspannung der Gefäßwand hervorgerufenen Schallerscheinungen einsetzen, käme es zum Auftreten einer auskultatorischen Lücke. Den hypothetischen Charakter derartiger Vorstellungen erhellt wohl am besten die Tatsache, daß der Entstehungsmechanismus der Korotkow'schen Auskultationsphänomene auch heute noch umstritten erscheint (Pauschinger und Barbey⁸, Bock⁹, Wiggers¹⁰, Lange et al.¹¹, Rodbard¹², Bauereisen et al.¹³, Frank und Wezler u. a.¹⁴).

Vielleicht liegt es aber gerade darin begründet, daß die meisten klinischen Deutungen der auskultatorischen Lücke einen unmittelbaren Zusammenhang mit der besonderen Eigenart der auskultatorischen Blutdruckmessung suchten. Alle physiologischen und physikalischen Faktoren,

welche als auslösende Ursache in Erwägung gezogen werden, sollten in erster Linie eine von der Norm abweichende Entstehung oder Fortleitung der akustischen Anstöße im Gewebe bzw. in der Manschette erklären. Erstaunlicherweise wurde nie an die Möglichkeit gedacht, daß Schwankungen der Blutdruckhöhe auch bei einem völlig ungestörten Entstehungsmechanismus der *Korotkow'schen Töne* die Voraussetzungen für das Auftreten auskultatorischer Lücken schaffen können. Daß dies aber tatsächlich zutrifft, konnten 1943 *Wezler* und *Thauer* an der Carotisschlinge von Hunden nachweisen. Auskultatorisch festgestellte und durch eine gleichzeitige Registrierung nach *Frank* und *Wezler*¹⁴ objektivierte Lücken ließen sich in diesen Versuchen eindeutig auf eine der respiratorischen Arrhythmie parallel gehende Änderung der Blutdruckhöhe zurückführen. Damit wurde erstmals auf experimentellem Wege eine Ursache für das vorübergehende Verschwinden der Gefäßgeräusche klar gestellt und es ergibt sich die Frage, ob bzw. wie häufig auch beim Menschen ein analoger Entstehungsmechanismus für diese Erscheinung angenommen werden darf.

Grundsätzlich kann, wie die schematische Darstellung der Abb. 1 demonstriert, kein Zweifel bestehen, daß Blutdruckschwankungen entsprechender Größenordnung auch beim Menschen auskultatorische Lücken hervorzurufen vermögen, deren Ausmaße mit den früher angeführten klinischen Erfahrungen übereinstimmen.

Dem Schema der Abb. 1 liegt die Annahme eines zu Beginn der Blutdruckmessung aufgetretenen Druckanstieges von etwa 45 mm Hg und 15 Sekunden Dauer zugrunde. Die von links oben nach rechts unten abfallende Linie markiert den absinkenden Kompressionsdruck in der Oberarmmanschette. Zwischen den durch Pfeil 1 und Pfeil 2 gekennzeichneten Zeitpunkten übersteigt der maximale Blutdruck den von außen gesetzten Kompressionsdruck und die systolisch durchschlagenden Pulse erzeugen die bei der Auskultation der *A. cubitalis* wahrzunehmenden Schallphänomene, deren nähere Genese im Rahmen der vorliegenden Überlegung unberücksichtigt bleiben kann. In der Zeitspanne zwischen Pfeil 2 und Pfeil 3 fällt der Blutdruck stärker ab als der Manschetten-
druck, die Arterie wird dauernd komprimiert und es fehlen die Voraussetzungen für das Auftreten von Gefäßgeräuschen. Erst in der auf Pfeil 3 folgenden Periode steigt das systolische Maximum wieder zeitweilig über den Außendruck an, bis schließlich ab Pfeil 4 der Manschettedruck unter das diastolische Minimum absinkt und das Gefäß dauernd eröffnet bleibt. Beim Abhören der *A. cubitalis* würden sich in diesem Falle die *Korotkow'schen Töne* zwischen 160 und 150 mm Hg einstellen; im Druckbereich zwischen 150 und 120 mm Hg müßten sie dann für die Dauer von 20 Sekunden verschwinden, um zwischen 120 und 80 mm Hg wieder erneut hörbar zu werden. Die auskultatorische Lücke läge unter diesen Voraussetzungen also zwischen 150 und 120 mm Hg und hätte ein Ausmaß von 30 mm Hg bzw. eine Dauer von 20 Sekunden. Daß im Einzelfalle ihre wirkliche Größe und Dauer jeweils von der Größe und Dauer

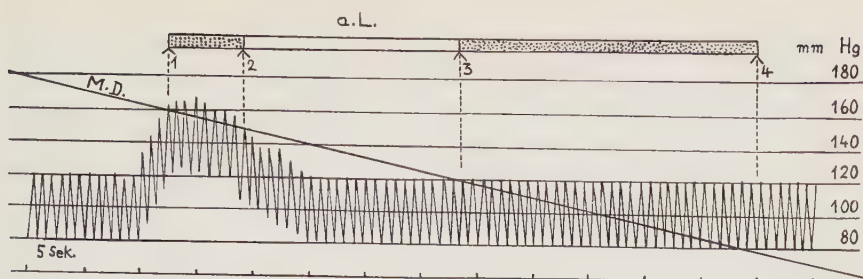


Abb. 1. Schematische Darstellung einer auskultatorischen Lücke (a. L.) verursacht durch einen vorübergehenden Blutdruckanstieg zu Beginn der auskultatorischen Messung (M. D. = Druckabfall in der Kompressionsmanschette am Oberarm).

der Blutdruckschwankung bzw. von der Geschwindigkeit der Druckerniedrigung in der Manschette abhängig wäre, bedarf nach dem Schema der Abb. 1 keiner näheren Erklärung.

Fraglich und experimentell nicht hinreichend gesichert erscheint bei diesem Entstehungsmechanismus der auskultatorischen Lücke lediglich die Annahme, ob unter den Bedingungen, unter denen eine Blutdruckmessung gewöhnlich stattfindet, tatsächlich Blutdruckschwankungen geeigneter Größenordnung auch entsprechend häufig vorkommen. Voraussetzung für die Beurteilung dieser Frage ist eine Methode zur fortlaufenden Beobachtung bzw. Aufschrift des Blutdruckes beim Menschen, welche auch rasch ablaufende Veränderungen des Blutdruckgeschehens wirklichkeitsgetreu wiederzugeben vermag. Ein unblutiges Verfahren, welches diesen Anforderungen in sehr vollkommener Weise entspricht, wurde 1942 von R. Wagner¹⁵ entwickelt. Es reicht in dynamischer Hinsicht aus, auch die schnellen pulsatorischen Einzelschwankungen und damit die Blutdruckamplitude unverfälscht zu erfassen. Zudem unterbleibt bei dieser Art der indirekten Blutdruckmessung die sonst unvermeidliche Kompression der Arterie, so daß die ermittelten Werte nicht mit dem Fehler des Stauüberdruckes behaftet sind. Da wir mit dieser Methode in vielen hunderten von Versuchen Gelegenheit hatten, den arteriellen Druck beim Menschen unter den verschiedensten Bedingungen zu registrieren, stehen uns wohl erstmals genügend experimentelle Unterlagen zur Verfügung, um zur Verursachung der auskultatorischen Lücke durch Schwankungen der Blutdruckhöhe Stellung nehmen zu können.

Ihrer Natur nach bieten eine hinreichende Erklärung für das zeitweilige Verschwinden der auskultatorischen Schallphänomene vor allem drei Arten von Blutdruckschwankungen: spontan auftretende, psychisch hervorgerufene und respiratorisch bedingte.

I. Die Tatsache, daß der Blutdruck selbst unter ganz normalen und unbeeinflußten Kreislaufverhältnissen neben den cardialen und respiratorischen Schwankungen fast immer ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Wellenspiel erkennen läßt, ist vom Tierexperiment her schon

lange bekannt. Vereinzelt gelang es auch beim Menschen, solche rhythmische Druckänderungen nachzuweisen. Einen näheren Einblick gewährte hier allerdings erst die fortlaufende Beobachtung des Blutdruckes. Nach den Untersuchungen von R. Wagner und H. Schröcksnadel¹⁶ zeigen die Blutdruckkurven kreislaufgesunder Menschen auch unter völligen Ruhebedingungen in der Regel periodische Druckschwankungen, welche sehr häufig von atemsynchronen Druckänderungen überlagert werden und in Übereinstimmung mit Aalkjaer¹⁷ am zweckmäßigsten als THM- (Traube-Hering-Mayer) Wellen zu bezeichnen sind. Ihre Wellenlänge kann etwa 8—20 Sekunden (3—7 Wellen pro Minute) umfassen. Am häufigsten findet sich eine Periodendauer von etwa 12 Sekunden (5 Wellen pro Minute). Eine ähnliche Frequenzbevorzugung wurde auch von Matthes¹⁸ und neuerdings von Golenhofen und Hildebrandt¹⁹ festgestellt, wobei letztere den 10 sec-Rhythmus geradezu als kennzeichnendes Merkmal der blutdruckeigenen Periodik beim Menschen betrachten. Charakteristisch ist, daß die Wellendauer auch bei ein und derselben Versuchsperson trotz unveränderter Versuchsbedingungen einem fortgesetzten Wechsel unterworfen sein kann und daß gelegentlich das Wellenspiel für kürzere oder längere Zeit überhaupt aussetzt. Die Werte für die ebenfalls sehr inkonstante Wellenhöhe schwanken zwischen einigen mm Hg bis über 40 mm Hg, wobei das systolische Maximum und das diastolische Minimum keineswegs Änderungen von gleichem Ausmaße zu erfahren braucht.

Hervorgerufen werden diese rhythmischen Druckänderungen durch zentral verursachte Schwankungen der Gefäßweite. Welcher Faktor das bulbäre Gefäßzentrum zu dieser Rhythmik veranlaßt, konnte bisher nicht endgültig geklärt werden. Vielfach wird auch heute noch die von Traube²⁰ und Hering²¹ geäußerte Ansicht vertreten, nach welcher die im Atemzentrum entstehenden Erregungen auf das Vasomotorenzentrum irradiieren (Joels und Samueloff²²). Zahlreiche Beobachtungen und Befunde (Literatur bei Wagner und Schröcksnadel) sprechen jedoch gegen diese Deutung und machen es wahrscheinlich, daß den THM-Wellen eine eigene Periodik des Gefäßzentrums zugrunde liegt. Auch neuere Untersuchungen am Tier (Koepchen und Thureau²³) und am Menschen (Matthes, Golenhofen und Hildebrandt) führten zu dem Ergebnis, daß in den Blutdruckschwankungen vom Typ der THM-Wellen eine vasomotorische Eigenrhythmik zum Ausdruck kommt, wobei für zeitliche Koordinationen zwischen Blutdruck- und Atemrhythmik nicht ein unmittelbares Irradiieren verantwortlich gemacht werden kann. In unseren eigenen Experimenten am Menschen waren nicht nur atemmechanische Einflüsse als ursächliche Faktoren eindeutig auszuschließen, es konnte auch keine engere Kopplung zwischen THM-Wellen und Atemrhythmik gefunden werden. Selbst für eine „relative Koordination“ im Sinne von v. Holst²⁴ ergaben sich aus unserem sehr umfangreichen Untersuchungsmaterial kaum Anhaltspunkte. Beim Menschen verfügt das Vasomotorenzentrum offenbar über eine von der Tätigkeit des Atemzentrums weitgehend unabhängige Eigenperiodik, für deren Auslösung u. a. der Kohlensäurespannung des Blutes

Bedeutung zuzukommen scheint. Darüber hinaus dürften aber sicherlich auch noch reflektorische Vorgänge eine Rolle spielen, denn eine Reizung zahlreicher afferenter Nerven und vor allem eine solche der Presso- bzw. Chemorezeptoren vermag das Bild der Blutdruckwellen nachhaltig zu modifizieren. Hieraus erklärt sich wenigstens zum Teil ihre außerordentliche Labilität und Inkonstanz.

Wie sehr dieses dauernde Auf und Ab des arteriellen Druckes die Ergebnisse der üblichen Blutdruckmessung zu beeinträchtigen vermag, haben wir schon vor längerem in einer kritischen Übersicht über die Zuverlässigkeit dieser Untersuchungsmethode dargestellt (*Schröcksnadel*²⁵). In Fällen, in denen solche rhythmischen Blutdruckänderungen besonders ausgeprägt in Erscheinung treten, kann es geschehen, daß bei rasch aufeinanderfolgenden Bestimmungen mit einem der gebräuchlichen Verfahren an ein und derselben Person Werte ermittelt werden, welche um 40 mm Hg und mehr differieren. Darüber hinaus erfüllen die THM-Wellen aber auch in Bezug auf Größe und Dauer all jene Voraussetzungen, welche nach dem Schema der Abbildung 1 erforderlich sind, um das zeitweilige Verschwinden der auskultatorischen Schallphänomene hinreichend zu erklären. Die Möglichkeit einer durch spontane Blutdruckschwankungen verursachten auskultatorischen Lücke ist sehr anschaulich aus Abbildung 2 zu ersehen, welche eine Blutdruckkurve mit stark ausgebildeten THM-Wellen wiedergibt. Die systolischen Druckänderungen erreichen in diesem Falle ein Ausmaß bis zu 20 mm Hg, die Schwankungen der diastolischen Werte weisen stellenweise sogar Unterschiede von über 40 mm Hg auf. Würde man während dieses Wellenspieles eine auskultatorische Messung des Blutdruckes vorgenommen haben und wäre die Druckerniedrigung in der Kompressionsmanschette dabei so erfolgt wie dies die eingezeichnete strichlierte Linie anzeigt, dann hätte es im Druckbereich zwischen 95 und 85 mm Hg zu einem etwa 7 Sekunden dauernden Verschwinden der Gefäßgeräusche kommen müssen. Bei einem der punktierten Linie entsprechenden Abfall des Kompressionsdruckes würde sogar im systolischen und im diastolischen Druckbereich eine auskultatorische Lücke zu beobachten gewesen sein. Aus diesen Beispielen ergibt sich nicht nur, daß spontan auftretende Blutdruckschwankungen als ursächliche Faktoren für das zeitweilige Unhörbarwerden der Auskultationsphänomene in Frage kommen, es erscheint im Hinblick auf das häufige Auftreten von THM-Wellen geradezu verwunderlich, daß dieses Ereignis bei der Blutdruckmessung in der ärztlichen Praxis nicht noch viel öfter beobachtet wird. Vermutlich spielt hier der Umstand eine Rolle, daß so ausgiebige Druckschwankungen wie in Abb. 2 doch relativ selten vorkommen und daß bei nicht sehr exakter Durchführung der Blutdruckbestimmung kleinere Lücken zumeist übersehen bzw. überhört werden dürften.

II. Neben den THM-Wellen bieten vielfach auch psychisch bedingte Blutdruckeffekte eine zwanglose Erklärungsmöglichkeit für das Zustandekommen auskultatorischer Lücken. Wie schon lange bekannt, vermögen

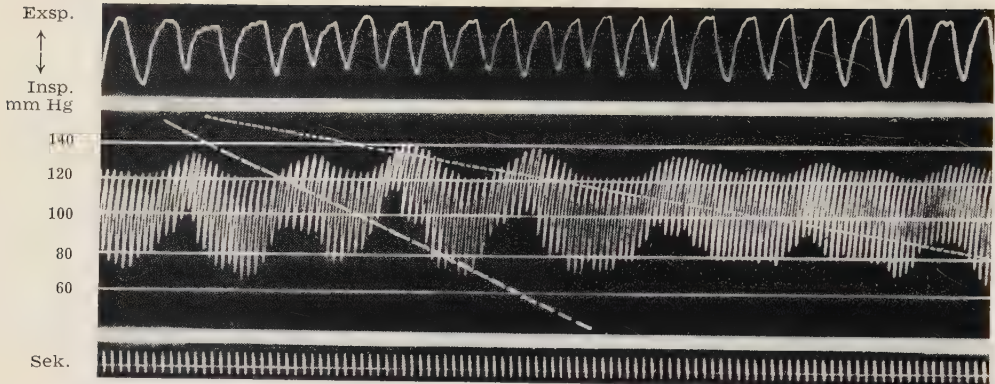


Abb. 2

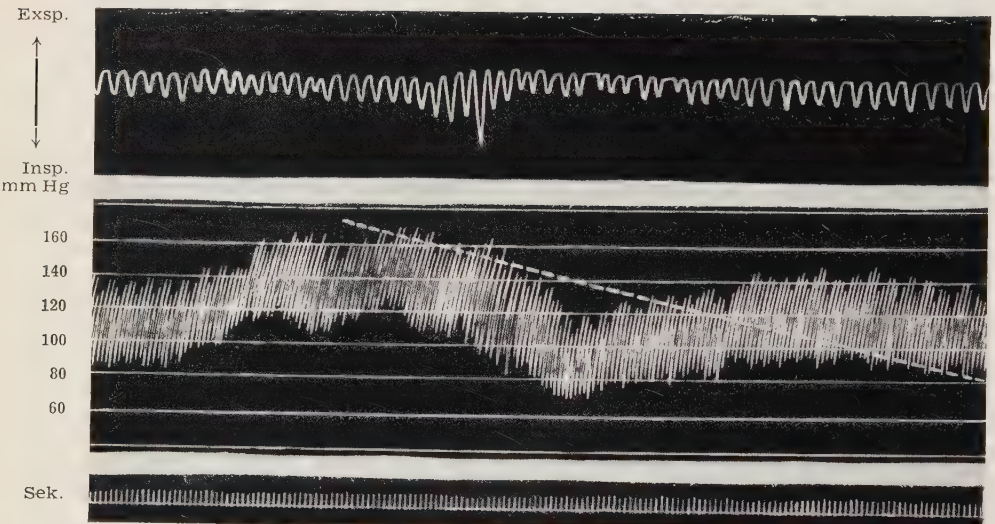


Abb. 3

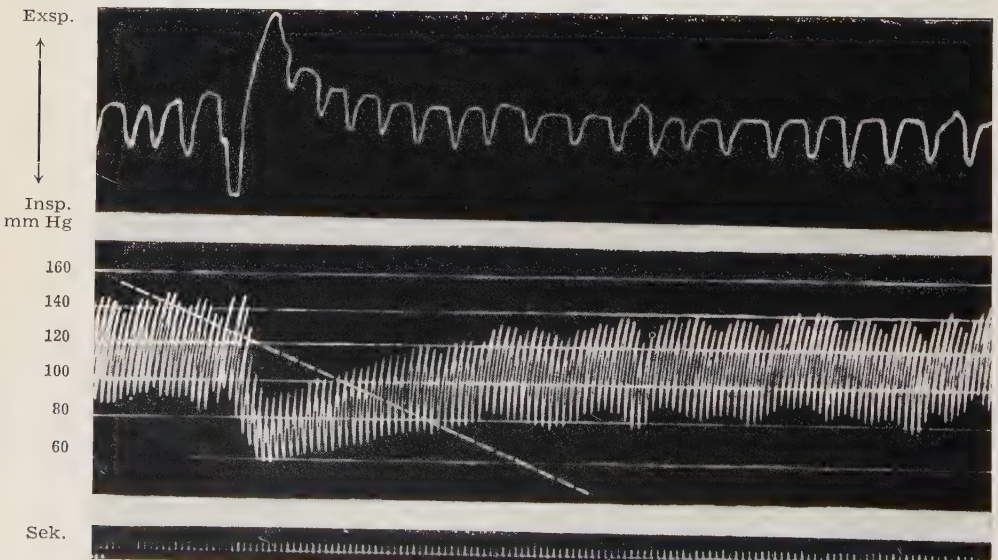


Abb. 4

seelische Emotionen die Höhe des arteriellen Druckes sehr nachhaltig zu beeinflussen. Bei der Blutdruckmessung in der ärztlichen Praxis wird diese Fehlerquelle gewöhnlich dadurch auszuschalten versucht, daß man auf den Patienten beruhigend einwirkt und die Bestimmung so oft wiederholt, bis konstante Werte ermittelt werden. Über Einzelheiten im Ablauf emotioneller Blutdruckänderungen war man jedoch aus methodischen Gründen bislang recht mangelhaft unterrichtet. Die Verhältnisse erschienen auf Grund zahlreicher Beobachtungen nur insoweit geklärt, als im allgemeinen unlustbetonte Affekte einen Anstieg, lustbetonte dagegen eine Senkung des Blutdruckes hervorrufen. Einen sehr genauen und in vieler Hinsicht aufschlußreichen Einblick in die Erscheinungsform psychisch ausgelöster Blutdruckschwankungen gewährten uns die fortlaufenden Registrierungen nach *Wagner*. Unter den Bedingungen, unter denen man eine Blutdruckmessung beim Menschen vorzunehmen pflegt, kommt es in der Regel zu einem mehr oder weniger starken Druckanstieg, da der Patient ja zumeist mit einer gewissen Erregung bzw. mit einer ängstlichen Erwartung der Untersuchung folgt. Besonders ausgeprägt sind psychogene Blutdruckeffekte bei vasolabilen Versuchspersonen, bei denen wir nicht selten Drucksteigerungen bis zu einer Höhe von 40 mm Hg und mehreren Minuten Dauer verzeichnen konnten. Im Durchschnitt hat man mit einem 5—10 mm Hg betragenden Anstieg zu rechnen, der etwa 10—20 Sekunden anhält.

Psychisch bedingte Blutdrucksteigerungen und die sehr häufig mit ihnen vergesellschafteten Pulsbeschleunigungen machen sich im übrigen nicht nur bei der üblichen Blutdruckmessung störend bemerkbar, sie können auch bei zahlreichen anderen Eingriffen am Zirkulationsapparat die Beurteilung der auftretenden Kreislaufveränderungen erschweren bzw. Anlaß zu Irrtümern geben. Eine Reizeinwirkung, welche normaler Weise zu einer reflektorischen Hypotension und Bradycardie führt, kann z. B. durch psychische Faktoren so überlagert werden, daß unter Umständen ein völlig invertierter Reflexerfolg in Erscheinung tritt. Auf das Vorkommen derartiger Ereignisse haben wir eingehend in einer Untersuchung über die reflektorische Beeinflussung des Kreislaufes durch den *Ramus auricularis nervi vagi* und in einer Analyse der vasomotorischen Komponente beim *Aschner'schen Bulbusdruckversuch* hingewiesen (*Schröcksnadel*^{25, 26}).

Daß emotionelle Blutdruckschwankungen aber auch die Voraussetzungen für das zeitweilige Verschwinden der Auskultationsphänomene zu

Abb. 2. Blutdruckkurve mit stark ausgeprägten THM-Wellen. Bei raschem Druckabfall in der Kompressionsmanschette (strichlierte Linie) käme es zwischen 95—85 mm Hg zu einer auskultatorischen Lücke von etwa 7 Sekunden Dauer. Bei einem langsameren Absinken des Kompressionsdruckes (punktierte Linie) würden im systolischen und diastolischen Druckbereich stumme Zonen auftreten.

Abb. 3. Psychisch bedingte Blutdrucksteigerung. Bei einem der strichlierten Linie entsprechenden Druckabfall in der Kompressionsmanschette käme es zwischen 150—130 mm Hg zu einer auskultatorischen Lücke von etwa 28 Sekunden Dauer.

Abb. 4. Blutdruckabfall bei einer seufzerartigen Atmungsmodifikation. Strichlierte Linie = angenommener Druckabfall in der Kompressionsmanschette. Zwischen 120—100 mm Hg stumme Zone von 14 Sekunden Dauer.

schaffen vermögen, illustriert die rein psychisch bedingte Blutdrucksteigerung in Abb. 3. Sie kam dadurch zustande, daß die Versuchsperson mit Absicht an eine für sie recht peinliche Begebenheit erinnert wurde. Als Reaktion auf diesen seelischen Insult folgte ein Anstieg der systolischen und diastolischen Werte um rund 30 mm Hg, der über eine Minute anhielt. Beim Abklingen des Effektes fiel der Blutdruck zunächst unter das ursprüngliche Ausgangsniveau ab, um sich dann erst allmählich wieder auf seine alte Höhe einzuspielen. Aus dem korrespondierenden Abschnitt des Pneumogrammes ist zu ersehen, daß die beeinträchtigte Stimmungslage der Versuchsperson sich auch auf die Atmung auswirkte. Würde man unter den in Abb. 3 gegebenen Bedingungen nun wiederum eine auskultatorische Blutdruckmessung vorgenommen haben und wäre dabei die Druckerniedrigung in der Kompressionsmanschette entsprechend der eingezeichneten strichlierten Linie erfolgt, dann hätte es im Druckbereich zwischen 150—130 mm Hg zwangsläufig zu einer stummen Zone von etwa 28 Sekunden Dauer kommen müssen.

Über den Rahmen eines Einzelfalles hinaus gewinnt das Beispiel der Abbildung 3 dadurch Bedeutung, daß fast alle Zustände gesteigerter Erregung — wie dies auch die Befunde von *Matthes* zeigen — ähnliche Blutdruckwirkungen hervorzurufen vermögen wie die Wiedererinnerung an eine unangenehme Situation. Man wird also gerade bei der Blutdruckmessung recht häufig mit Kreislaufveränderungen zu rechnen haben, welche denen in Abbildung 3 durchaus entsprechen.

Grundsätzlich würden emotionelle Blutdruckschwankungen sogar eine Deutung jener Fälle ermöglichen, in denen eine auskultatorische Lücke durch längere Zeit hindurch in gleicher Weise beobachtet wurde. Eine bestimmte Einwirkung ruft nämlich bei ein und demselben Individuum immer wieder ganz ähnlich aussehende Blutdruckeffekte hervor. In unseren Experimenten mit fortlaufender Blutdruckschreibung hatten wir des öfteren Gelegenheit, einzelne Versuchspersonen nach Jahren erneut zu untersuchen. Wir sahen dabei fast regelmäßig, daß sie blutdruckmäßig auf gewisse psychische Einwirkungen noch ebenso reagierten wie bei der ersten Untersuchung. Unter der Voraussetzung, daß sich die psychische Reaktionsbereitschaft eines Menschen nicht ändert, wäre es also zumindest bei einem vasolabilen Patienten theoretisch denkbar, daß sich nicht nur bei einer mehrfach hintereinander durchgeführten Blutdruckmessung, sondern auch bei einer nach Monaten wiederholten Bestimmung ein weitgehend gleichartiger Blutdruckanstieg einstellt. Damit ergäbe sich aber eine jedenfalls diskutabile Erklärungsmöglichkeit für die gelegentlich zu beobachtende Konstanz einer auskultatorischen Lücke.

III. Als mögliche Ursache einer auskultatorischen Lücke ist schließlich immer auch eine atmungsbedingte Schwankung des arteriellen Druckes in Erwägung zu ziehen. Schon unter völlig normalen Respirationsverhältnissen zeigt der Blutdruck beim Menschen in der Regel atemsynchrone Druckänderungen. Sie machen sich vorwiegend an den systolischen Werten bemerkbar und erreichen nicht selten ein Ausmaß bis zu 10 mm Hg

(vgl. Abb. 3 und Abb. 4!). Ihre Größe erweist sich weitgehend von der Art der Atmung abhängig. Bei frequenten und oberflächlichen Respirationsbewegungen sind sie klein und fehlen vielfach ganz, bei langsamen und ausgiebigen Thoraxexkursionen treten sie meist sehr ausgeprägt in Erscheinung, wobei Druckunterschiede bis zu 20 mm Hg und mehr resultieren können. Der Entstehungsmechanismus dieser respiratorisch bedingten Druckwellen beim Menschen wurde von *Bauereisen* und *Busse*^{28, 29} in sehr eingehenden Untersuchungen mit dem *Wagner'schen* Verfahren analysiert und klargestellt. Noch viel stärker als die gewöhnliche Atmung vermögen modifizierte Respirationsbewegungen wie etwa eine kurzdauernde Hyperventilation oder ein vorübergehendes Anhalten des Atems mit und ohne Pressen die Blutdruckhöhe zu beeinflussen. Die Annahme, daß derartige Vorkommnisse zu auffällige Abänderungen der Respiration darstellen, um einem aufmerksamen Untersucher entgegen zu können, trifft keineswegs immer zu. Das Hauptaugenmerk des Arztes ist während einer Blutdruckmessung ja nicht auf das Verhalten des Patienten, sondern auf die Handhabung des Apparates bzw. auf das Abhören der Gefäßgeräusche und die Ablesung des Manometerstandes gerichtet. Kurzdauernde und nicht allzu extreme Atmungsmodifikationen können sich so ohne weiteres der Beobachtung entziehen. In ganz besonderem Ausmaße gilt dies für jene z. T. reflektorisch, z. T. willkürlich oder psychisch ausgelösten Respirationseffekte (Husten, Räuspern, Sprechen, Lachen usw.), welche als modifizierte Atembewegungen im engeren Sinne zusammengefaßt werden. Wie sehr sich auch ein so flüchtiger und sicher unbeachtet bleibender Atmungseffekt auf den Kreislauf auszuwirken vermag, veranschaulicht Abbildung 4.

Die Gleichmäßigkeit der Ruheatmung wurde in diesem Falle spontan durch eine seufzerartige Respirationsbewegung unterbrochen. Es kam dabei am Ende einer normalen Inspiration zu einer zusätzlichen Einatmung, an die sich eine vertiefte und gleichzeitig gedehnte Expiration anschloß. Die Respirationsbewegungen, welche diesem Seufzer folgten, glichen in Rhythmus und Größe wieder angenähert denen vor der Atmungsmodifikation. Die Thoraxstellung blieb aber für einige Zeit in expiratorischer Richtung verschoben und kehrte erst im Verlauf von etwa 20 Atemzügen in die Ausgangslage zurück. Am Band der Blutdruckkurve bewirkte der Respirationseffekt ein Absinken der systolischen Werte um über 50 mm Hg und der diastolischen um etwa 30 mm Hg. Die völlige Rückbildung der Veränderungen beanspruchte nahezu 2 Minuten, wobei im besonderen die strenge Parallelität zwischen der Wiederherstellung der ursprünglichen Blutdruckverhältnisse und der Rückkehr der expiratorisch verschobenen Thoraxstellung auffiel. Die Deutung dieses respiratorisch verursachten Blutdruckeffektes bereitet nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Auf Grund zahlreicher analoger Beobachtungen erscheint es uns begründet, zwischen der Höhe des Blutdruckes und der jeweiligen Atmungsausgangslage gesetzmäßige Beziehungen anzunehmen (*Schröcksnadel*³⁰). Im vorliegenden Zusammenhange interessiert das in Abbildung 4 wiedergegebene Beispiel

eines atmungsbedingten Blutdruckeffektes vor allem deshalb, weil es überzeugend erkennen läßt, wie sehr eine so unscheinbare und bei der Blutdruckmessung sicher gar nicht auffallende Atmungsmodifikation die Blutdruckhöhe zu beeinflussen vermag. Daß es dabei auch zum Auftreten einer auskultatorischen Lücke kommen kann, zeigt die eingezeichnete Linie, welche wiederum das Absinken des Druckes in der Kompressionsmanschette markiert. Atmungsbedingte Blutdruckschwankungen vermögen also sehr wohl die erforderlichen Voraussetzungen für das zeitweilige Verschwinden der Gefäßgeräusche zu schaffen und die Annahme, daß derartige Effekte des öfteren zum vorübergehenden Unhörbarwerden der Auskultationsphänomene führen dürften, erscheint im Hinblick auf die Häufigkeit ihres Vorkommens durchaus gerechtfertigt.

Nach allen Erfahrungen bei fortlaufender Blutdruckregistrierung ergibt sich somit zusammenfassend, daß beim Menschen physiologische Blutdruckschwankungen geeigneter Größenordnung hinreichend oft vorkommen, um das klinische Bild der auskultatorischen Lücke zwanglos erklären zu können. Damit soll nicht gesagt sein, daß diesem Phänomen in jedem Falle ein solcher Entstehungsmechanismus zugrunde liegen muß. Es lassen sich grundsätzlich auch noch eine Reihe anderer Möglichkeiten denken. Insbesondere wäre, wie schon *Wezler* und *Thauer* darlegten, eine vorübergehende Verkleinerung des Schlagvolumens bzw. eine verringerte Steilheit des Pulskurvenanstieges in Erwägung zu ziehen und ebenso könnten auftretende Veränderungen der speziellen physikalischen Verhältnisse im gekoppelten System Arterie — Weichteile — Manschette eine Rolle spielen, da ja durch die Höhe des insgesamt wirksamen Elastizitätsmoduls die Amplitude und damit die Stärke der Gefäßgeräusche beeinflußt wird*. Welche Bedeutung diesen theoretisch vorstellbaren Möglichkeiten im einzelnen beizumessen ist, kann allerdings mangels experimenteller Unterlagen vorläufig nicht näher beurteilt werden. Nach den hier mitgeteilten Erfahrungen mit fortlaufender Blutdruckschreibung am Menschen erschiene es erforderlich, zunächst einmal in ausgedehnten klinischen Untersuchungen festzustellen, welcher Prozentsatz aller zur Beobachtung gelangender auskultatorischen Lücken auf Schwankungen der Blutdruckhöhe zurückführbar ist und in wie vielen Fällen sich die Annahme einer anderen Entstehungsursache überhaupt als notwendig erweist.

Zusammenfassung

Wezler und *Thauer* erbrachten im Tierexperiment den Nachweis, daß physiologisch bedingte Blutdruckschwankungen auskultatorische Lücken hervorzurufen vermögen. Diese Beobachtungen veranlaßten uns der Frage nachzugehen, ob und wie häufig ein analoger Entstehungsmechanismus auch für das zeitweilige Unhörbarwerden der Auskultationsphänomene beim Menschen angenommen werden darf. Voraussetzung für eine solche Untersuchung bot uns

* Anmerkung während des Druckes: Auch örtliche hämodynamische Faktoren vermögen sich nach den eben erschienenen Untersuchungen von *Pauschinger*, *Barbey* und *Brecht* (Klin. Wschr. 36 [1958]: 915) auf die Stärke der *Korotkow'schen* Geräusche nachhaltig auszuwirken.

das *Wagner'sche* Sphygmomanometer, mit dem wir in großer Zahl fortlaufende Blutdruckregistrierungen bei vorwiegend kreislaufgesunden Personen durchführten. Aus den dabei erhobenen Befunden geht hervor, daß unter den Bedingungen der üblichen Blutdruckmessung sehr oft arterielle Druckschwankungen vorkommen, welche das klinische Bild der auskultatorischen Lücke hinreichend zu erklären vermöchten.

Summary

Extensive experiments using the continous registration of blood pressure as devised by *Wagner* make it probable to assume that the occurrence of auscultatory gaps is caused for the most part by fluctuations of the blood pressure occuring physiologically.

Résumé

De nombreuses expériences avec un enregistrement permanent de la pression artérielle d'après *Wagner*, permettent de supposer que l'apparition de trous auscultatoires doit être causée en grande partie par des variations de pression artérielle d'ordre physiologique.

Schrifttum

- 1 *Cook*, u. *Taussig*, J. Amer. med. Ass. **68** (1917): 1088 — 2 *Pines*, J. u. *D. Scherf*, Klin. Wschr. II (1934): 1731 — 3 *Siedek*, H., Klin. Wschr. I (1937): 21 — 4 *Wezler*, K. u. *R. Thauer*, Zschr. Kreislforschg. **35** (1943): 352 — 5 *Barbier*, J., La methode auscultatoire etc. Lyon 1921 — 6 *Korotkow*, Ber. der militärärztl. Akad. St. Petersburg **5** (1905) (zit. nach *v. Recklinghausen*, Blutdruckmessung und Kreislauf des Menschen, Leipzig 1940) — 7 *Erlanger*, J., Amer. J. Physiol. **40** (1916): 82, **42** (1916): 588, **45** (1917/18): 565 — 8 *Pauschinger*, P. u. *K. Barbey*, Pflügers Arch. Physiol. **266** (1957): 29 — 9 *Bock*, D., Pflügers Arch. Physiol. **266** (1957): 27 — 10 *Wiggers*, C. J., Circulat. Res. **4** (1956): 4 — 11 *Lange*, R. L., R. P. *Carlisle* and *H. H. Hecht*, Circulation **13** (1956): 873 — 12 *Rodbard*, S., Circulation **8** (1953): 600 — 13 *Bauereisen*, E., M. *Paerisch* u. *R. Schmerso*, Zschr. inn. Med. **8** (1953): 1077 — 14 *Frank*, O. u. *K. Wezler*, Zschr. Biol. **91** (1931): 439 — 15 *Wagner*, R., Methodik und Ergebnisse fortlaufender Blutdruckschreibung am Menschen, Thieme Verlag/Leipzig 1942 — 16 *Wagner*, R. u. *H. Schröcksnadel*, Die rhythmischen Schwankungen des arteriellen Druckes beim Menschen. In *Wagner*, R. (15) — 17 *Aalkjaer*, V., Skand. Arch. Physiol. (0) **76** (1937): 162 — 18 *Matthes*, K., Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend registrierenden Methoden. Thieme/Stuttgart 1951 — 19 *Golenhofen*, K. u. *G. Hildebrandt*, Pflügers Arch. Physiol. **267** (1958): 27 — 20 *Traube*, L., Zbl. med. Wiss. **1865**: 880 — 21 *Hering*, E., Sber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturw. Kl. **60** (1869): 829 — 22 *Joels*, N. and *M. Samueloff*, J. Physiol. (Lond.) **133** (1956): 360 — 23 *Koepchen*, H. P. u. *K. Thurau*, Pflügers Arch. Physiol. **267** (1958): 10 — 24 *Holst*, E. v., Erg. Physiol. **42** (1939): 228 — 25 *Schröcksnadel*, H., Wikliwo, **62** (1950): 56 — 26 *ders.*, Wien. Zschr. inn. Med. **29** (1948): 323 — 27 *ders.*, Forschungen und Forscher der Tiroler Ärzteschule Bd. III (1951/53): 85 — 28 *Bauereisen*, E. u. *H. Busse*, Zschr. Biol. **101** (1943): 231 u. 430 — 29 *Bauereisen*, E., Arch. Kreislforschg. **14** (1948): 306 — 30 *Schröcksnadel*, H., Wikliwo **61** (1949): 147

*Aus dem Institut f. animalische Physiologie der Joh. Wolfgang Goethe-
Universität Frankfurt a. Main*

Aktivitätsformen der Gefäßmuskulatur*

Von K. Wezler und G. Schönbach

Mit 25 Abbildungen

Eingegangen am 16. September 1958

Für die Aufrechterhaltung des Blutkreislaufes ist die Funktionstüchtigkeit des Gefäßsystems ebenso wichtig wie die Leistungsfähigkeit des Herzens, da die Gefäße im wesentlichen folgende 3 Aufgaben zu erfüllen haben:

1. Einen Teil der vom Herzen rhythmisch freigesetzten kinetischen Energie in potentielle umzuwandeln, um dadurch Energie zu speichern,
2. Ein zur Durchströmung notwendiges Druckgefälle aufrechtzuerhalten und
3. Die Blutzufuhr zu den einzelnen Organen entsprechend ihrem Blutbedarf zu regeln.

Diesen Aufgaben können die Gefäße nur durch verschiedene Regulationsmechanismen gerecht werden, deren anatomische Grundlagen im Aufbau der Gefäßwand gegeben sind.

So ist die Umwandlung von kinetischer Energie in potentielle und ihre Speicherung nur durch die hohe Elastizität besonders der zentralen Gefäße möglich. Denn dadurch kommt es zu einer druckabhängigen Dehnung der zentralen Gefäße, wobei die zur Dehnung aufgewandte Energie nach Wegfall der dehnenden Kraft (des systolischen Druckanstieges) durch die Rückkehr der Gefäßwand in ihre Ausgangslage allmählich wieder frei wird. Durch diese freiwerdende Energie kann auch während der Diastole eine gleichmäßigere Durchströmung aufrechterhalten werden. Auf diesem Mechanismus beruht die bekannte Windkesselfunktion der zentralen Gefäße. Das Blut strömt dadurch kontinuierlicher als es der rhythmischen Herztätigkeit entspricht. Diese Windkesselwirkung wird aber nur dadurch ermöglicht, daß die Wand der zentralen Gefäße vornehmlich von elastischen Fasern aufgebaut wird, die nach Benninghoff¹

* Herrn Prof. Dr. R. Wagner, München, zum 65. Geburtstag gewidmet.

bis zu zwei Drittel des gesamten Wandmaterialies ausmachen können. Wäre aber die Wand aller, auch der peripheren Gefäße, in so hohem Maße elastisch, so wäre durch die starke Druckpassivität der Gefäßdurchmesser die Aufrechterhaltung eines bestimmten, zur Durchströmung notwendigen, Druckgefälles oder die Regulierung der Blutzufuhr zu den einzelnen Organen, die grundsätzlich weitgehend unabhängig vom Druck erfolgen muß, kaum möglich. Diese beiden letzten Funktionen können die Gefäße nur dann erfüllen, wenn sie neben der Elastizität auch noch die Fähigkeit haben, ihre Dehnbarkeit und ihre Weite gegen den Druck zu verändern. Elastische Fasern können zwar dem Druck jeweils einen verschieden hohen Dehnungswiderstand bieten; sie sind aber nicht zu einer aktiven Kontraktion gegen den Druck imstande. Diese Fähigkeit hat im Gefäß nur die glatte Muskelfaser. So findet sich denn auch im Wandaufbau der einzelnen Gefäßabschnitte ein wechselnd starker Anteil an glatter Muskulatur und elastischen Fasern.

Das Verhältnis der beiden Anteile zueinander richtet sich dabei nach der Funktion, welche die einzelnen Abschnitte zu erfüllen haben, d. h. je nachdem, ob sie mehr auf Dehnung beansprucht werden, wie die zentralen Gefäße, oder ob ihre Kontraktilität im Vordergrund steht, wie bei den großen „muskulären Arterien“ der Extremitäten.

Die Dehnbarkeit eines Gefäßes wird demnach einmal durch das Massenverhältnis und die histiomechanische Schaltung von elastischen Fasern zur Muskulatur bestimmt und zum anderen noch durch die verschiedenen Aktivitätszustände, d. h. Kontraktionszustände der glatten Muskulatur (*McWilliam*², *Wezler-Schlüter*³). Durch die Kontraktilität der Gefäßmuskulatur wird außerdem gleichzeitig auch die Weite eines Gefäßes reguliert.

Die Gefäßwand setzt sich demnach — funktionell betrachtet — aus zwei verschiedenen Elementen zusammen:

1. den kontraktilen Elementen, die sich aktiv, auch gegen den Druck, zu kontrahieren vermögen und deren anatomisches Substrat die glatte Gefäßwandmuskulatur darstellt und
2. den elastisch-plastischen Elementen, die sich dem Druck gegenüber rein elastisch bzw. elastisch-plastisch verhalten und zu denen neben den elastischen und kollagenen Fasern auch die glatte Muskulatur gehört.

Das Verhalten der Gefäßwände gegenüber Druck, sowie ihre elastisch-plastischen Eigenschaften wurde seit *Wertheim* (1840)⁴, hauptsächlich entweder an isolierten Arterienrohrstückchen oder seit *Roy* (1882)⁵ an Arterienwandstreifen der verschiedenen Gefäßabschnitte geprüft.

In den Versuchen von *Wertheim* war der Dehnungswiderstand sehr gering, so daß die Gefäße bereits in niederem Druckbereich stark gedehnt wurden und die Dehnungszunahme bei höherem Druck immer mehr abnahm. Wurden die gewonnenen Werte der Gefäßweite graphisch dargestellt, die Weite auf der Ordinate und der Druck auf der Abszisse,

so verlief die Dehnungskurve der Gefäße abszissenkonkav.

Nach den Versuchen Roys dagegen war die Dehnungszunahme in niederen Druckbereichen nur gering. Sie stieg in mittleren Druckbereichen, also in Höhe des normalerweise zu messenden Blutdruckes, stark an und nahm mit weiterer Druckerhöhung wieder ab. Die Dehnungskurve eines solchen Gefäßes verlief S-förmig. Diese Form von Druck-Dehnungskurven konnte Roy in allen Gefäßabschnitten gewinnen, sofern die untersuchten Gefäße jungen Tieren bzw. Leichen junger Personen entnommen waren. Waren die Tiere oder Leichen dagegen in einem höheren Alter oder von einer schweren Krankheit her in einem marastischen Zustand, dann verlief die Dehnungskurve dieser Gefäße wie in Wertheims Versuchen abszissenkonkav.

Der Dehnungszuwachs war in diesen Fällen im niederen Druckbereich bereits am größten und nahm mit weiterer Druckerhöhung dauernd ab. In hohem Druckbereich waren die Gefäße schließlich undehnbar, d. h. sie wurden starr. Roy wies weiter nach, daß das Maß des absoluten Dehnungszuwachses vom Lebensalter abhängig war. Die Gefäße junger Tiere bzw. Personen waren nämlich dehnbarer, d. h. die absolute Dehnungszunahme war bei ihnen größer als bei alten und kranken Tieren bzw. Personen.

McWilliam² wies demgegenüber darauf hin, daß bei der Beurteilung der Dehnungskurve eines Gefäßes nicht so sehr das Lebensalter als vielmehr der Zeitpunkt der Entnahme des zu untersuchenden Gefäßes nach Eintritt des Todes beachtet werden müsse.

Nach seinen Untersuchungen konnte nämlich die Dehnungskurve ein und desselben Gefäßes einmal abszissenkonvex, S-förmig oder auch abszissenkonkav verlaufen, je nach dem Kontraktionszustand, in dem sich die Muskulatur der Gefäße befand. So kam es z. B. bei der Entnahme der Gefäße direkt nach dem Tode entweder durch die Manipulationen bei der Entnahme oder durch die verminderte Außentemperatur, sowie durch den Sauerstoffgehalt der Luft zu einer Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Außerdem trat aber auch spontan nach dem Tode eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur ein, die sog. „post mortem contraction“, die sich nach 5—7 Tagen spontan wieder löste. Demnach befand sich die Gefäßmuskulatur je nach dem Zeitpunkt der Entnahme entweder in kontrahiertem oder erschlafftem Zustand. Die Dehnungskurve derjenigen Gefäße, deren Muskulatur entweder durch die Manipulationen bei der Entnahme oder durch die spontane „post mortem contraction“ kontrahiert war, verliefen zunächst abszissenkonvex, d. h. die Dehnungszunahme war in niederen und mittleren Druckbereichen gering und der Dehnungswiderstand so groß, daß die Gefäße erst bei höheren Drucken stärker gedehnt werden konnten. Die Dehnungskurven derjenigen Gefäße aber, deren Muskulatur erschlafft war, verliefen abszissenkonkav wie die der Wertheimschen Versuche. Bei mittlerem Kontraktionszustand kombinierten sich beide Verläufe, d. h. die Dehnungskurve

verlief in niederen Druckbereichen abszissenkonvex und in höheren Druckbereichen abszissenkonkav. Die stärkste Dehnungszunahme erfolgte wie in den Versuchen *Roys* im mittleren Druckbereich, der der physiologischen Druckhöhe entsprach. *McWilliam* fand weiter, daß durch mehrmaliges Dehnen ein kontrahiertes Gefäß in den erschlafften Zustand überführt werden kann, und daß sich damit auch die Charakteristik der Dehnungskurve ein- und desselben Gefäßes änderte, d. h. vom abszissenkonvexen in den abszissenkonkaven Verlauf übergehen konnte. Er zog daraus den Schluß, daß bei erschlaffter Muskulatur die Dehnung nicht mehr durch die Muskulatur gehemmt und begrenzt würde, wie das in kontrahiertem Zustand der Fall war, sondern daß nunmehr elastische und kollagene Fasern als Dehnungsbegrenzer wirkten. Gleichzeitig mit der Veränderung der Kurvencharakteristik änderte sich auch das Maß des Dehnungsrückstandes. So wurde die bei abszissenkonvexem Verlauf erfolgte maximale Dehnung des Gefäßes beim Erreichen des höchsten Druckwertes, nach Wegfall des dehnenden Druckes, nur sehr unvollkommen zurückgebildet. Die Gefäße waren bei fallendem Druck bei den einzelnen Druckstufen weiter als bei aufsteigendem Druck. Wären die Gefäße in diesem Zustand vollkommen elastisch gewesen, so hätten sie nach Wegfall des Dehnungsreizes wieder in ihre Ausgangslage zurückkehren müssen. In kontrahiertem Zustand aber waren die Gefäße unvollkommen elastisch, da ein Teil der zur Dehnung aufgewandten Energie während der Dehnung durch Reibung und andere Prozesse verloren ging und bei der Rückbildung der Dehnung nicht mehr verwendet werden konnte. Gingen die Dehnungskurven dagegen in den abszissenkonkaven Verlauf über, so verminderte sich der Dehnungsrückstand sehr stark oder verschwand fast völlig. Die Gefäße nahmen jetzt sowohl bei aufsteigendem wie bei fallendem Druck die gleiche Weite ein, d. h. die Gefäße kehrten bei fallendem Druck immer wieder in ihre Ausgangslage zurück. Sie waren also in diesem Zustand „vollkommen elastisch“.

Die Befunde *McWilliams* wurden in der nachfolgenden Zeit von *Zwargdemaker*⁶, *Pommrich*⁷, *Straßburger*⁸, *Reuterwall*⁹, *Hwiliwitzkaja*¹⁰ und neuerdings von *Wezler* und *Schlüter*³ bestätigt. Die vorgenannten Autoren fanden aber außerdem eine starke Abhängigkeit des Verlaufes der Dehnungskurve isolierter Gefäße von der Dauer der Druckbelastung.

Reuterwall wies besonders darauf hin, daß bei erschlaffter Gefäßmuskulatur alle nachfolgenden Dehnungskurven gleichartig und mit denselben Dehnungsmaßen verliefen. *Reuterwall* bezeichnete diesen Zustand als „Akkommodation“. Dabei ist die Muskulatur ohne Einfluß auf den Verlauf der Dehnungskurve und die Dehnung wird im wesentlichen nur von den elastischen und kollagenen Fasern begrenzt. Auf Grund dieser Befunde forderten bereits damals *Reuterwall* und neuerdings auch wieder *Wezler* und *Schlüter*, daß zum Vergleich der Dehnungskurven und des Reaktionsvermögens von Gefäßen immer erst der akkomodierte Zustand

erreicht werden sollte, bevor Versuche über die Reaktionsfähigkeit des betr. Präparates vorgenommen werden. *Reuterwall* wies gleichzeitig auf den grundsätzlichen Unterschied zwischen einem isolierten Gefäß, das immer nach einer bestimmten Zeit der Druckbelastung in den akkomodierten Zustand übergeht, und den Gefäßen *in vivo* hin, bei denen trotz fortgesetzter Belastung die Gefäßmuskulatur nicht erschlaft, sondern dauernd als Dehnungsbegrenzer und Belastungsträger fungiert. Zu den nämlichen Schlußfolgerungen kam auch *Hwiliwitzkaja* durch ihre Versuchsergebnisse. Sie weist darauf hin, daß ein isoliertes, totes Gefäßpräparat im akkomodierten Zustand rein elastisch und druckpassiv sei und daß ihm die Möglichkeit aktiver Kontraktion fehle. Es könne dadurch an einem Gefäßrohr- oder Gefäßstreifenpräparat streng genommen lediglich die Bedeutung der passiv-elastischen Wandelemente studiert werden, nicht aber die der Gefäßmuskulatur. Zu diesem Zweck müßte das Gefäß innerviert sein, da nur ein innerviertes Gefäß die Fähigkeit zu spontaner aktiver Kontraktion habe.

Während die meisten Autoren bisher entweder an Aortenstücken oder großen muskulären Arterien ihre Versuche unternahmen, prüften *Wezler* und *Schlüter* neuerdings erstmals die Dehnbarkeit kleiner Arterien von ungefähr 1 mm Durchmesser. Sie wiesen dabei darauf hin, daß sich bei der Kontraktion sowohl der kontraktile als auch der plastisch-visköse Tonus erhöhe. Im Zustand der Akkomodation dagegen seien die Gefäße rein elastisch, der kontraktile sowie der plastisch-visköse Tonus seien weitgehend aufgehoben und der Grad der Dehnung sei nunmehr nur noch von der Höhe des belastenden Druckes abhängig. Nach ihren Untersuchungen sind die Gefäße im akkomodierten Zustand zwar noch durch künstliche Reize erregbar, vermögen aber nicht die nach erfolgter Reizbeantwortung eingenommene neue Gleichgewichtslage gegen Belastung beizubehalten, sondern gehen allmählich wieder in den akkomodierten Zustand über (s. a. *Hwiliwitzkaja*).

Akkomodation aber entspricht maximaler Gefäßweite bereits bei unphysiologisch niederen Drucken. Verhielten sich aber *in vivo* die Gefäße ebenso wie die isolierten Gefäßpräparate, d. h. gingen sie nach einer gewissen Zeit der Druckbelastung in den akkomodierten Zustand über, so wäre einmal die Aufrechterhaltung des Kreislaufes mit der normalerweise vorhandenen Blutmenge nicht möglich, da das Fassungsvermögen des gesamten Gefäßsystems in diesem Zustand die vorhandene Blutmenge bei weitem überträfe. Außerdem wäre eine Windkesselfunktion der zentralen Gefäße oder eine Dosierung der Blutzufuhr infolge der Ausschaltung der Wandmuskulatur unmöglich. Es müssen demnach *in vivo* ganz andere Bedingungen und Reaktionsmöglichkeiten vorliegen, als sie beim isolierten Gefäßstreifen oder -rohr zu finden sind. Der wesentlichste Unterschied besteht nach *Wezler* und *Böger*¹¹ darin, daß *in vivo* die Druckbelastung immer nur von der Muskulatur getragen wird und daß sie durch Änderung ihres Kontraktionszustandes die Dehnbarkeit und Weite eines Gefäßes auch gegen den Druck zu verändern imstande ist.

Von den zahlreichen Versuchsergebnissen, die mit der Gefäßstreifen- oder isolierten Gefäßrohrmethode gewonnen wurden, seien hier nur noch diejenigen angeführt, die die Reaktionsformen der glatten Muskulatur der Gefäße auf Belastung erkennen lassen.

*Bayliss*¹² hatte 1902 am innervierten Gefäß in situ gefunden, daß eine Erhöhung des Blutdruckes von dem Gefäß mit einer Kontraktion beantwortet wird. Die Gefäße reagierten demnach auf höhere Belastung genau so wie das Herz. *Biedermann*¹³ hatte nämlich 1884 am isolierten Herz festgestellt, daß intraventriculäre Druckerhöhung eine verstärkte systolische Kontraktion zur Folge hat. *Bayliss* zog daraus den Schluß, daß sich in vivo die Gefäße nicht rein druckpassiv verhalten, sondern, daß im Gegenteil erhöhter Druck geradezu ein Kontraktionsreiz sei. Diese Befunde konnten später von *Wacholder*¹⁴ und *Monnier*¹⁵ auch am isolierten Gefäßstreifen bestätigt werden. Wurde dagegen der vorher erhöhte Druck plötzlich vermindert, so konnte *Bayliss* eine Zunahme der Gefäßweite registrieren. Die Gefäße waren nunmehr bei niedrigeren Drucken oft weiter als bei höheren. Ein ähnliches Phänomen wurde später von *Hill*¹⁶ am Skelettmuskel gefunden und als „quick release“ oder „überschießender Tonusnachlaß“ bezeichnet. Am Gefäßstreifen fand *Monnier* außerdem in einer Reihe von anderen Fällen im Augenblick der Belastungsminderung eine weitere Erhöhung des kontraktiven Tonus. In diesen Fällen verengten sich die Gefäße, während in anderen Versuchen dieselbe Reaktion (Zunahme der Weite) beobachtet werden konnte, wie sie von *Bayliss* erstmalig beschrieben worden war. Die Gefäße konnten auf Druckminderung also einmal mit einer Tonuserhöhung und ein ander Mal mit einer Tonusminderung antworten. Diese reaktiven Änderungen des Gefäßmuskeltonus scheinen nur einen Spezialfall einer allgemeineren Gesetzmäßigkeit aller glatten Muskeln darzustellen; denn *N. Postma*¹⁷ faßt seine Befunde am innervierten Schneckenfuß (*Helix pomatia* L.) in der Feststellung zusammen: „Die Peripherie (Fußmuskel und Nervennetz) ist imstande als Reaktion auf Dehnung regulierend den Tonus zu erniedrigen und zu erhöhen.“

Er spricht in diesem Zusammenhang von einer dynamischen Form des Tonus im Gegensatz zu der statischen Form, nämlich dem vom Helixfuß auch ohne Ganglien während einer Dehnung gleichbleibender Stärke geleisteten Widerstand. Dieser dynamische Tonus des Schneckenfußes mit Pedalganglien soll der Regulierung des Tonus dienen, wenn „irgendwelche Einflüsse das Tonusgleichgewicht zu stören suchen“.

Reagierten in den vorgenannten Fällen die Gefäße auf Belastungsänderungen mit einer einmaligen Tonusänderung, so reagierte nach den Befunden *O. B. Meyers*¹⁸, *J. Müllers*¹⁹ und *Fulls*²⁰ ein erschlaffter Gefäßstreifen auf Belastung mit periodischen Tonusänderungen, die in Form mehr oder weniger regelmäßiger Kontraktionen des Gefäßstreifens abliefen. Amplitude und Frequenz erreichten

bei einer bestimmten Belastung ein Optimum. Diese am isolierten Gefäßstreifen erhobenen Befunde entsprachen denen W. Straubs²¹, der bereits früher festgestellt hatte, daß ein mit einem bestimmten Gewicht belasteter glatter Aplysienmuskel spontan anfangs sich zu rhythmisch zu kontrahieren (s. a. Postma¹⁷ und Greven²²). Demnach waren rhythmische Kontraktionen auf Belastung eine dem glatten Muskel eigene Reaktionsform, die unabhängig von zentralnervösen Verbindungen auftreten konnten (Greven²³).

Trotzdem ist der Ursprung der rhythmischen Kontraktionen noch umstritten. Ein Teil der älteren Untersucher nahm einen rein myogenen Ursprung der Kontraktionen an (Bayliss¹², Siccardi und Lorredan²⁴), während andere die Ansicht vertraten, daß ihre Entstehung eventuell in den peripheren Ganglienzellen oder im sog. Nervenretikulum zu suchen sei (Magnus²⁵, Meyer¹⁸, Full²⁰ und Günther²⁶).

Ein in allen Dehnungsversuchen immer wiederkehrendes Phänomen war der nach erfolgter Dehnung und Wegfall oder Verminderung des Dehnungsreizes bleibende *Dehnungsrückstand*. Die Weite eines Gefäßrohres oder Gefäßstreifens war nach beendigter Dehnung größer als zu Beginn des Dehnungsversuches (Roy, Bayliss, McWilliam, Fleisch²⁷, Reuterwall, Hwiliwitzkaja und Wagner²⁸).

Dieses durch Energieverlust zustande kommende Phänomen, das in der Elastizitätslehre allgemein als „Hysteresese“ bezeichnet wird, war Gegenstand eingehender analytischer Untersuchungen Fleisches²⁷. Er prüfte dabei gleichzeitig die Frage, ob das Auftreten der Hysteresese auf die isolierten Gefäßpräparate beschränkt sei, oder ob sie auch in situ am innervierten und durchbluteten Gefäß nachzuweisen sei.

Fleisch dehnte zunächst isolierte Arterienringe verschiedener zentraler und peripherer Gefäßabschnitte. Blieb bei der Entdehnung des betr. Präparates ein Dehnungsrückstand, d. h. waren die Werte der Gefäßweite bei fallendem Druck größer als bei aufsteigendem, so verlief bei graphischer Aufzeichnung der gewonnenen Werte die Entdehnungskurve in einem bestimmten Abstand von der Dehnungskurve. Die von beiden Kurven umschriebene Fläche war ein Maß für den durch die Hysteresese verursachten Arbeits- bzw. Energieverlust. Bei diesen Versuchen konnte Fleisch in allen Gefäßabschnitten eine Hysteresese nachweisen, jedoch gab es für jeden Gefäßabschnitt ein Dehnungsoptimum, bei dem der Dehnungsrückstand am geringsten war. Für die Aorta konnte Fleisch so nachweisen, daß sie durch den normalerweise herrschenden Blutdruck gerade soweit gedehnt wird, daß das Dehnungsoptimum erreicht wird. Dadurch wird die nach jeder Pulswelle auftretende Hysteresese auf ein Minimum beschränkt. Auch an der normal durchbluteten Femoralis konnte Fleisch nach jeder Pulswelle einen Dehnungsrückstand registrieren, so daß demnach auch in vivo eine, wenn auch geringe Hysteresese auftritt. R. Wagner²⁸ dagegen wies auf Grund seiner Ergebnisse darauf hin, daß es bei Druckminderung zu Tonusverlusten bzw. Nachdehnungserscheinungen kommen könne, durch die eine Hysteresese vorgetäuscht werden könne.

Während bisher nur immer Entdehnungskurven gefunden worden waren, bei denen die Gefäße bei fallendem Druck weiter waren als bei ansteigendem, konnte *Wezler*²⁹ (1935) erstmals mit Hilfe der Shpygmographie an muskulären Arterien zeigen, daß in vivo am völlig intakten Gefäß in situ keine so einfache Beziehung zwischen Dehnungs- und Entdehnungskurve besteht. Nach seinen Untersuchungen konnte durch Änderung des Kontraktionszustandes der Gefäßmuskulatur während der Entdehnung auch der Verlauf der Entdehnungskurve und ihre Lage gegenüber der Dehnungskurve geändert werden. So konnte er Entdehnungskurven gewinnen, bei denen die Gefäße enger geworden waren als sie bei steigendem Druck waren. Rein phänomenologisch könnte man von einer „negativen Hysterese“ sprechen. Nach seinen Untersuchungen entscheidet in vivo über die Zuordnung der Entdehnungskurve zur Dehnungskurve und über das Maß der Hysterese nicht die Anzahl der abgelaufenen Dehnungszyklen, wie am isolierten Gefäß, sondern einzig und allein der wechselnde Kontraktionszustand der Gefäßmuskulatur. Das oben angeführte Phänomen wurde von *Wezler* und *Böger*¹¹ zunächst hypothetisch damit erklärt, daß das Maximum der Kontraktion an das Ende der Dehnung oder in den Beginn der Entdehnung zu liegen kommt.

Aus diesen verschiedenartigen Befunden geht die Notwendigkeit hervor, die möglichen Aktivitätszustände der glatten Muskulatur und deren Einfluß auf die Dehnbarkeit und den Strömungswiderstand mit einer direkteren Methode und womöglich an Gefäßen in situ möglichst quantitativ zu bestimmen.

Zu diesem Zweck schienen uns *Perfusionsversuche* an einem innervierten und in situ belassenen Organ am geeignetsten zu sein. Organdurchströmungen sind schon häufig, meist aber an denervierten und isolierten Organen durchgeführt worden. Dabei waren meist lineare und anscheinend dem Poiseuille'schen Gesetz entsprechende Stromstärke/Druck-Kurven (i/P-Kurven) gewonnen worden (*Whittaker* und *Winton*³⁰ und *Pappenheimer* und Mitarb.³¹ u. a.). An innervierten Präparaten dagegen wurden Durchströmungsversuche weit seltener durchgeführt (*Green* und Mitarb.³², *Folkow*³³, *Levy* und Mitarb.³⁴ u. a.). Meist wurde dabei nur der Einfluß der Nervenausschaltung auf den Verlauf der i/P-Kurve oder die Wirkung von Hormonen und Pharmacis untersucht und weniger auf die überhaupt möglichen Einflüsse der Gefäßmuskulatur durch Änderungen ihres Aktivitätszustandes auf die Form der i/P-Kurven geachtet. So wird als Ergebnis dieser Denervierungsversuche auch nur eine Gefäßdilatation angegeben, die sich in einer Steilheitszunahme der i/P-Kurve äußerte. *Green* und Mitarb. fanden in ihren Versuchen Kurven, die wechselnd steil und druckabszissenkonvex verliefen, während *Folkow* auch abszissenkonkav verlaufende Kurven gewinnen konnte.

In einer kürzlich erschienenen Monographie analysierten *Wezler* und *Sinn*³⁵ an Hand von i/P-Kurven, die bei Durchströmungsversuchen an allerdings isolierten Lungen gewonnen worden waren, die Abhängigkeit

der i/P-Kurven von der Elastizität und dem nach Isolierung der Lungen noch restierenden aktiven Tonus der Gefäßmuskulatur.

Wir haben es uns aus diesem Grund zur Aufgabe gemacht, Durchströmungsversuche an einem innervierten Präparat durchzuführen, um dabei speziell den Einfluß der hauptsächlich vom Nervensystem beherrschten verschiedenen Aktivitätszustände der Gefäßmuskulatur auf die Dehnbarkeit und den Strömungswiderstand einer genauen Prüfung unterziehen zu können.

Als Versuchsobjekt diente uns das *in situ* belassene, inner-vierte Kaninchenohr, bei dem lediglich der Kreislauf isoliert worden war und das künstlich mit Blutersatzlösungen durchströmt wurde.

Da die Methode bereits in einer früheren Publikation³⁶ ausführlich beschrieben worden ist, soll sie hier nur noch einmal kurz in den wichtigsten Punkten skizziert werden.

Methodik:

Als Versuchstiere dienten 4—6 Monate alte, etwa 2—2,5 kg schwere Kaninchen. Die Tiere wurden mit 1,5 g Urthan pro kg narkotisiert und nach Eintritt der Narkose auf einem Brett an den Extremitäten in Bauchlage fixiert. An der Stirnseite des Brettes war eine Plexiglasscheibe so angebracht, daß auf ihr die beiden Ohren plan aufgelegt und fixiert werden konnten. Die Plexiglasscheibe hatte in der Mitte des Ansatzes am Tierbrett eine Durchbohrung, durch die der Kopf des Tieres hindurchgesteckt werden konnte. Über den Kopf des Kaninchens wurde eine Gummihaube gezogen, von der aus die Durchströmungsflüssigkeit in einem unter dem Kopf befindlichen Trichter tropfte. Die Gummihaube war so angebracht, daß die Atmung des Tieres nicht behindert wurde. Die Spitze des Trichters diente als Abtropffläche, von der die Tropfen auf den Hebel einer Marey'schen Kapsel fielen, um von dort über eine zweite Geberkapsel zusammen mit einer Zeitschreibung auf einem Russkymographion aufgezeichnet zu werden. Dadurch konnte die Tropfenzahl pro beliebig wählbarer Zeiteinheit ausgezählt werden. Es wurden in der Regel die Tropfen einer Minute ausgezählt. Bei einer Druckstufe wurde meist drei Minuten lang durchströmt und aus den drei Werten der Mittelwert errechnet, der zur Aufzeichnung der Stromstärke/Druck-Kurve diente.

Zur Isolierung des Kreislaufes des zu untersuchenden Ohres wurden in der Ohrmitte, am medialen und lateralen Rand je ein etwa 2 cm langer Hautschnitt gelegt und die Gefäße, Arterien und Venen freipräpariert. Nach ihrer Isolierung wurde die mittlere große Ohrarterie nach zentral zu abgebunden und dann eröffnet. In sie wurde eine Glaskanüle eingebunden, die einen äußeren Durchmesser von 1 mm und eine lichte Weite von 0,5 mm hatte. Nachdem die Kanüle eingebunden war, wurde sie mit einem Halter so fixiert, daß sie ihre Lage während des Versuches nicht verändern konnte. Danach wurden die Venen eröffnet und mit der künstlichen Durchströmung begonnen. Von den eröffneten Venen tropfte die Durchströmungsflüssigkeit über die Gummihaube in den Trichter und von dort, wie oben beschrieben, auf die Marey'sche Kapsel.

Zur Durchströmung waren an die intraarteriell gelegene Glaskanüle zwei Vorratsflaschen über ein Y-förmiges Glasstück mit Druckschläuchen angeschlossen. Die beiden Vorratsflaschen waren in einem Wasserbad fixiert, dessen Temperatur mittels eines Thermostaten auf konstanter Höhe gehalten wurde. Die Höhe der Temperatur des Wasserbades lag um 1°C über der Rectaltemperatur des betr. Kaninchens. Zur Durchströmung verwendeten wir ent-

weder sterile Periston- bzw. eine 3%ige Globulinlösung. Der zur Durchströmung notwendige Druck wurde Sauerstoff-Flaschen entnommen und über ein Reduzierventil und ein zwischengeschaltetes Quecksilbermanometer einreguliert und laufend kontrolliert. Der Durchströmungsdruck wurde in Stufen um 20 mm Hg verändert. Es wurde mit aufsteigendem und fallendem Druck zwischen 0—150 bzw. 220 mm Hg durchströmt. Die dabei gewonnenen arithmetischen Mittelwerte aus 3 Einzelwerten innerhalb einer Druckstufe wurden zur graphischen Darstellung der Stromstärke/Druck-Kurve verwendet.

Den „Bayerwerken“ sowie der Firma „Biotest“ sei für die Überlassung der benötigten Infusionslösungen an dieser Stelle nochmals gedankt.

Analyse des Verlaufes der i/P-Kurven (Stromstärke-Druckkurven)

Bevor die Versuchsergebnisse besprochen werden sollen, seien noch kurz die Möglichkeiten zur Analyse der i/P-Kurven aufgezeigt, die von *Wezler* und *Sinn*³⁵ angegeben worden sind. Denn gerade die Mannigfaltigkeit der Verlaufsförmigkeiten von i/P-Kurven und ihre Analyse ermöglichen wie sonst kaum ein Verfahren eine solche Erkennung von verschiedenartigen Aktivitätszuständen der glatten Gefäßmuskulatur der intakten Strombahn, wie *K. Wezler*^{37, 52} wiederholt betont hat.

Die nach Poiseuille zu fordernde Proportionalität zwischen der Stromstärke *i* und dem Durchströmungsdruck *P* ist nur an starren Röhrensystemen zu finden und kann nicht ohne weiteres auf dehnbare Gefäße übertragen werden (*Wezler*³⁷, *Wezler* und *Sinn*³⁵). Dementsprechend verlaufen auch die i/P-Kurven nicht druckproportional — ebensowenig wie die Dehnungskurven (*Q/P*-Kurven) der Gefäße —, sondern abweichend von der Proportionalen entweder druckabszissenkonvex oder -konkav oder linear bzw. S-förmig. Solche Kurvenläufe aber sind mit der Poiseuille'schen Formel mathematisch nicht zu erfassen. *Wezler*³⁷ bewies 1950 erstmalig, daß die von *H. Green* und Mitarb.³² rein formal mathematisch mit einer Potenzfunktion $i = a \cdot P^n$ umschriebenen, vom Poiseuille-Gesetz abweichenden Kurvenverläufe quantitativ durch die druckabhängige Gefäßdehnung (und nicht durch Änderungen der effektiven Viskosität) zu erklären sind und daß man durch Einführung der in Potenzfunktion druckabhängigen Gefäßbahndimensionen in das Poiseuille'sche Gesetz zu einem mit der empirischen Formel von *H. Green* identischen Strömungsgesetz für dehnbare Gefäße gelangt. Mit der Formel von *Wezler* können Kurven zwar nur dann in ihrem Gesamtverlauf erfaßt werden, wenn sie ohne Wendepunkt, also entweder abszissenkonvex-konkav oder linear verlaufen. Nimmt die i/P-Kurve S-Form an, so müssen die einzelnen Abschnitte der betr. Kurve bis bzw. vom Wendepunkt ab gesondert berechnet werden. Dabei können schon an der Hand der Änderungen von Koeffizient und Exponent Aussagen über das Maß der erfolgten Richtungsänderung gemacht werden.

Zum anderen wurde zur Errechnung der Druck-Dehnungskurve (*r/P*-Kurve) eines durchströmten Organes aus der experimentell gewonnenen i/P-Kurve von *Wezler* und *Sinn*³⁵ eine aus dem Poiseuille'schen Gesetz abgeleitete Formel angegeben, nach der der „wirksame Querschnitt“ der Gefäßbahn für jedes Wertepaar von *i* und *P* der i/P-Kurve in einem Relativwert durch $Q = \sqrt{i/P}$ gegeben ist. Mit Hilfe dieser Formel läßt sich aus einer i/P-Kurve der zu jeder Druckstufe zugehörige „Kennquerschnittswert“ errechnen. Die graphische Aufzeichnung dieser Werte gibt den Verlauf der Änderungen des wirksamen Querschnittes (Wirk- oder Kennquerschnitt) des Gesamtorganes prozentual und richtungsmäßig richtig wieder. *Wezler* und *Sinn* unterscheiden drei Arten von i/P- bzw. r/P-Kurven: Die druckabszissenkonvex verlaufende i/P- bzw. r/P-Kurve, bei der ein hoher kontraktile Tonus vorliegt. Sie bezeichnen diese

Kurvenart als „Kontraktions- oder K-Typ“. Als „Akkomodations- oder A-Typ“ werden die druckabszissenkonkav verlaufenden Kurven bezeichnet, die dem akkomodierten Zustand entsprechen, in dem die Muskulatur völlig ausgeschaltet ist. Davon unterscheiden sie als „Normal- oder N-Typ“ S-förmig verlaufende Kurven, wie sie erstmals von Roy 1882⁵ als Kurvenverlauf bei mittlerem Tonus beschrieben wurden. Wie bereits vorne erwähnt wurde, ist in diesen Fällen der Dehnungswiderstand in Höhe des normalerweise herrschenden Blutdruckes am geringsten und dadurch der Stromstärkeanstieg in diesem Bereich am steilsten.

Eine dritte Möglichkeit zur Orientierung über die Änderungen des Gesamtquerschnittes der Strombahn im Verlauf einer i/P-Kurve besteht darin, daß man zu jedem Punkt der i/P-Kurve die Proportionale einzeichnet. Bei starren Röhren liegen die Werte einer i/P-Kurve alle auf einer Geraden, die durch den Nullpunkt geht. Steilheitsänderungen der Proportionalen geben nun Aufschluß über die Änderungen des wirksamen Querschnitts, wobei eine Versteilerung der Proportionalen eine Erweiterung und eine Abflachung eine Verengerung der Strombahn anzeigt.

Soweit es notwendig erscheint, sollen bei der Besprechung der Versuchsergebnisse diese Analysenmöglichkeiten zur Klärung der eingetretenen Änderungen der Gefäßweite oder der Dehnbarkeit herangezogen werden.

Versuchsergebnisse

I. Versuche am isolierten, denervierten Kaninchenohr

Bevor Versuche am innervierten Präparat ausgeführt wurden, prüften wir erst das Verhalten der Gefäße des denervierten Ohres gegenüber Druckbelastungen. Dabei denervierten wir das Ohr auf zwei verschiedene Arten, indem wir einmal das Tier entbluteten, um dadurch das Erlöschen zentral-nervöser Einflüsse allmählich herbeizuführen und zum anderen, indem wir das Ohr mit einem Schnitt vom Körper abtrennten.

1. Wurden die Tiere durch Entbluten getötet, so konnte meist eine deutliche Abhängigkeit der Form der i/P-Kurve von dem Zeitpunkt nach dem Entblutungstod erkannt werden (Abb. 1 a). Die erste der nach dem Tod gewonnenen i/P-Kurven war nämlich stets auch am stärksten druckabszissenkonvex gekrümmt und wies den höchsten kritischen Verschlußdruck auf, beides Zeichen eines zunächst noch hohen kontraktiven Tonus. Alle anderen nachfolgenden i/P-Kurven verliefen steiler, d. h. die Durchflußmenge bei den einzelnen Druckstufen war nunmehr größer geworden. Durch den vorausgegangenen Dehnungszyklus war demnach eine Verminderung des kontraktiven Tonus eingetreten (Wezler und Schlüter³). Nach einer wechselnd großen Anzahl von Dehnungszyklen, während deren sich die Verlaufsform der i/P-Kurven vom K-Typ über den N-Typ zum A-Typ hin veränderte, war ein Zustand erreicht, in dem eine Kurve genau so steil wie die vorausgegangene verlief. Dies bedeutete, daß nunmehr keine weitere Verminderung des kontraktiven Tonus mehr stattfand. Die i/P-Kurven stiegen jetzt steil, fastlinear und proportional an, mit einer sehr geringen oder fast völlig fehlenden Hysterese. Zu diesem Zeitpunkt war in diesen Versuchen

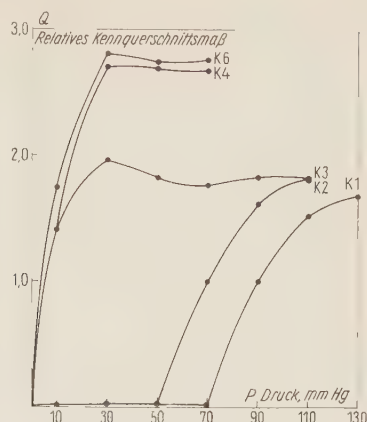
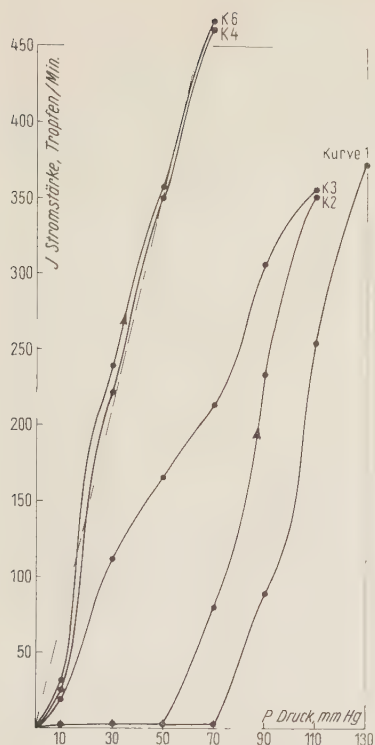


Abb. 1 a (links). Stromstärke-Druck-Kurven (i-p-Kurven) vom innervierten, künstlich mit steigendem Druck durchströmten Kaninchenohr. Abhängigkeit der Steilheit und Krümmung der Kurven und des kritischen Verschußdruckes vom Zeitpunkt nach dem Entblutungstod. In der zeitl. Reihenfolge der Kurven 1—6 (K 5, 7, 8 sind weggelassen; sie verlaufen etwa wie K 4) nimmt der Gefäßtonus ab.

Abb. 1 b (rechts). Zu den i-p-Kurven der Abb. 1 a gehörige „Kennquerschnitts-Druckkurven“ (Q-p-Kurven), errechnet nach Wezler u. Sinn³⁵ aus den i-p-Kurven K 1 bis K 6.

meist ein starkes Ödem ausgebildet. Errechnete man aus diesen i/P-Kurven die zugehörigen Kennquerschnittswerte und -kurven, so zeigte es sich, daß die Dehnungskurve des Gefäßsystems ebenfalls vom abszissenkonvexen über die S-Form in den abszissenkonkaven Verlauf wechselte (Abb. 1 b). Demnach ging das Gefäßsystem eines denervierten Organes genau wie ein isoliertes Gefäßstück durch allmähliche Ausschaltung der Muskulatur in den akkomodierten Zustand über. Schon bei niederstem Druck wurden dann die Gefäße maximal dilatiert und die Dehnung im hohen Druckbereich anscheinend von den kollagenen und elastischen Fasern begrenzt (Abb. 1).

2. Diese starke zeitliche Abhängigkeit des Verlaufes der i/P-Kurven von der Dauer des einwirkenden Druckes zeigten die Kurven derjenigen Versuche nicht, bei denen das Ohr einfach abgeschnitten worden war. Danach verliefen nämlich die i/P-Kurven von Anfang an sehr steil und quasi linear, ohne daß die nachfolgenden Kurven ihre Steilheit noch wesentlich verändert hätten. Die Errechnung der Kennquerschnittswerte und der Dehnungskurven ließ erkennen, daß hierbei die Dehnungskurven sofort nach Denervation dem A-Typ entsprachen und daß die Gefäße unmittelbar nach der Denervation im akkomodierten Zustand waren. In diesen Fällen hatte sich demnach während der Denervation der kontraktile Tonus nicht erhöhen können, vielmehr war er durch diesen Eingriff scheinbar ausgeschaltet worden.

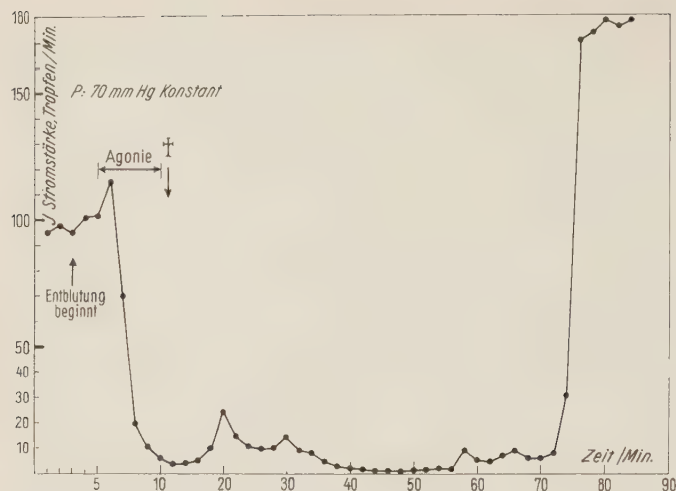


Abb. 2. Stromstärkeänderungen des innervierten Kaninchenohrs während des Entblutens des Tieres bei Durchströmung mit konstantem Druck von 70 mm Hg (Vers. Nr. 10). Agonaler Gefäßspasmus. Lösung der Kontraktur etwa 1 Stunde post mortem bis zum Erreichen der Gefäßparalyse.

Die Art der Denervation hatte also auch einen wesentlichen Einfluß auf die Art des Versuchsablaufes. Während nach dem Entbluten zu Beginn des Versuches meist ein hoher kontraktile Tonus vorlag, wurde ein solch hohes Tonusniveau beim abgeschnittenen Ohr von vornherein vermißt.

3. Um die sich während der Denervation abspielenden Vorgänge genauer erfassen zu können, denervierten wir unter gleichzeitiger fortlaufender Stromstärkeregistrierung bei Durchströmung mit konstantem, mittelhohem Druck. Die folgenden Abbildungen

sollen die Vorgänge während der verschiedenen Denervationsarten erläutern.

Abb. 2 ist einem derjenigen Versuche entnommen, bei denen das Tier durch Entbluten getötet worden war. Zunächst wurde bei 70 mm Hg Druck am lebenden Tier und innervierten Ohr die mittlere Stromstärke bestimmt. Danach wurden beide Carotiden eröffnet und das Tier allmählich entblutet. Dabei dilatierten zunächst die Gefäße für kurze Zeit geringgradig und die Stromstärke stieg etwas an. Mit Beginn der Agonie, während der bereits Schnappatmung einsetzte,

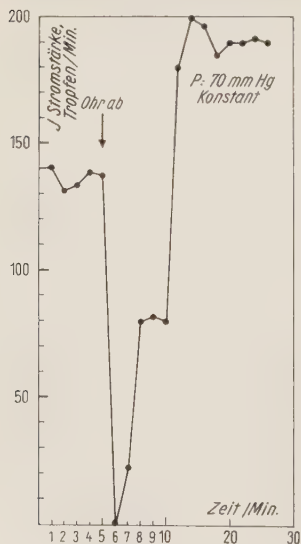


Abb. 3. Zeitl. Verlauf der Stromstärke des mit konstantem Druck von 70 mm Hg durchströmten Kaninchenohrs bei plötzlicher Denervierung durch Abscheiden des Ohres (Vers. Nr. 41) zum Vergleich mit Abb. 2.

kontrahierten sich die Gefäße so stark, daß die Stromstärke fast den Wert Null erreichte. Charakteristisch ist dabei, daß sich der kontraktile Tonus unter rhythmischen Schwankungen allmählich in seine neue Lage einspielte. Dadurch kann die Kontraktion über fast 70 Minuten nach dem Tod aufrechterhalten werden, um sich dann, ebenfalls angedeutet rhythmisch, zu lösen. Nach Überwinden der Kontraktion durch den Druck oder — anders ausgedrückt — nach Überwindung und Verminderung des kontraktilen Tonus lassen sich die Gefäße druckpassiv dehnen. Die Stromstärke steigt dann innerhalb kürzester Zeit steil an und vermag jetzt höhere Werte zu erreichen als vor dem Tode.

Die Tonuserhöhung nach dem Entbluten erklärt auch den Versuchsverlauf der Abb. 1. Versucht man nämlich die Gefäße kurze Zeit nach dem Tod zu durchströmen, so ist in diesem Zustand der Dehnungswiderstand durch den hohen kontraktilen Tonus so groß, daß erst in hohem Druckbereich die Durchströmung einsetzt. Der Stromstärkeanstieg verläuft infolge des hohen Dehnungswiderstandes unter Umständen sehr flach. Durch mehrmaliges Dehnen wird der Tonus dauernd vermindert, so daß nach Ausschalten der Muskularis die Gefäße den akkomodierten Zustand erreicht haben. Die i/P-Kurve verläuft dann quasi linear. Wird ein so denerviertes Ohr aber erst nach spontaner Lösung der Kontraktion durchströmt, so verlaufen alle i/P-Kurven von Versuchsbeginn an linear. Eine zeitliche Abhängigkeit der Verlaufsform der i/P-Kurve von der Dauer des einwirkenden Druckes ist dann wie bei denjenigen Versuchen, bei denen das Ohr durch Abtrennen denerviert wurde, nicht mehr zu erkennen.

Die Abb. 3 gibt den zeitlich völlig andersartigen Verlauf nach Denervation durch Abschneiden des Ohres wieder.

Es wurde wiederum zunächst bei völlig intakter Innervation die mittlere Stromstärke unter 70 mm Hg Durchströmungsdruck ermittelt. Danach wurde das Ohr mit ein bis zwei Schnitten abgetrennt. Zu Beginn und während der Denervation kontrahierten sich die Gefäße so stark, daß die Stromstärke fast den Wert Null erreichte. Innerhalb weniger Minuten aber wurde die Kontraktion von dem dauernd einwirkenden Druck überwunden. Die Gefäße erweiterten sich und die Stromstärke stieg über das vor der Denervation erreichte Maß hinaus an.

Dieser Befund stimmt mit denjenigen von Goltz³⁸, Green³² und Folkow³³ u. a. überein, nach denen Durchschneidung der Nerven an der Hinterextremität des Hundes ebenfalls zur Dilatation der Gefäße und Vermehrung der Durchflußmenge geführt hatte. Der Unterschied zu der Denervation durch Entbluten liegt also wesentlich darin, daß beim Abtrennen des Ohres der ebenfalls initial gesteigerte kontraktile Tonus sofort wieder vermindert wird. Der kontraktile Tonus findet danach anscheinend keine Zeit, die noch während der Denervation erfolgte Kontraktion zu einer neuen Gleichgewichtslage werden zu lassen. Vielmehr hat es den Anschein, als wäre die Muskulatur nach plötzlicher Durchtrennung der zentral-nervösen Verbindungen zu einer koordinierten

Funktion nicht mehr imstande. Durch den dauernd einwirkenden Druck wird sofort die Wirkung der Muskulatur ausgeschaltet und die Gefäße verhalten sich danach nur noch rein druckpassiv. Durch den plötzlichen Verlust des kontraktile Tonus vermindert sich der Dehnungswiderstand so sehr, daß sehr hohe Druckflußvolumina resultieren. Die Durchströmungskurve steigt sehr steil und fast linear an.

In manchen Fällen können noch, bevor es zur völligen Ausschaltung der Muskulatur kommt, gewisse Restzustände an Muskelaktivität nachgewiesen werden, die sich in schwachen „barynogenen“ Kontraktionen bemerkbar machen können. Nach einer Anzahl von Stunden kann jedoch nach anfänglicher Ausschaltung, bei völliger Drucklosigkeit, der kontraktile Tonus der Gefäßmuskulatur trotz der Denervation wieder ansteigen.

Die volle Aktivität der Gefäßmuskulatur kann aber demnach nur an einem Präparat untersucht werden, dessen zentral-nervöse Verbindungen und peripheren Nervenverzweigungen noch unversehrt sind.

II. Ergebnisse am innervierten Präparat

Da die zeitliche Abhängigkeit des Zustandes der Gefäßmuskulatur von der Dauer des einwirkenden Druckes eines der hervorstechendsten Merkmale des isolierten Gefäßapparates ist, untersuchten wir zunächst auch am innervierten Präparat aus diesem Grund die Bedeutung der Dauer der Druckeinwirkung, auf den Zustand der Gefäßmuskulatur. Ferner interessierte uns die Frage, ob es am innervierten Präparat ebenfalls den Zustand der *Akkommodation* gibt.

Genau wie an dem durch Entbluten denervierten Ohrpräparat verliefen im innervierten Zustand in einem Teil der Versuche die ersten i/P-Kurven am stärksten abszissenkonvex gekrümmt. Nach mehrmaliger Dehnung versteilte sich der Kurvenverlauf immer mehr. Gleichzeitig mit der Zunahme der mittleren Steilheit deutete sich auch eine Abnahme der Krümmung an, als Zeichen dafür, daß der hohe Tonus der ersten Kurven sich mehr und mehr verringerte. War der Dehnungswiderstand in den ersten Dehnungszyklen so hoch, daß eine signifikante Dehnungszunahme und somit auch Stromstärkezunahme erst in hohem Druckbereich erfolgen konnte, so war nach einigen Dehnungszyklen der Widerstand bereits soweit vermindert, daß die größte Dehnungszunahme im mittleren Druckbereich erfolgte. Wurde der Druck noch weiter erhöht, so trat eine erneute Abflachung des Stromstärkeanstiegs ein, d. h. die Dehnungszunahme pro Druckstufe verringerte sich erneut und der Dehnungswiderstand nahm zu.

Bei all diesen Versuchen war auffallend, daß in den nachfolgenden Dehnungszyklen der nach Verminderung des ursprünglichen kontraktile Tonus eingenommene Kontraktionszustand über lange Zeit beibehalten wurde. Der Charakter der i/P-Kurven veränderte sich nämlich im weiteren Versuchsverlauf nicht mehr wesentlich, sondern schwankte dauernd um die S-Form. Eine genaue zeitliche Reihenfolge der einzelnen Kurven hätte sich aus der Kurvenform nicht mehr feststellen lassen, da durch die

dauernden Tonusschwankungen die i/P-Kurve bald steiler, bald flacher verlief. So änderte sich unter Konstanthaltung der Versuchsbedingungen nach Erreichen einer mittleren Tonushöhe die Form der i/P-Kurven nicht mehr stärker und ging nicht etwa in den steilen linearen Verlauf der akkomodierten Gefäße über, wie das am denervierten Präparat meist schon nach 4—5 Dehnungszyklen der Fall war (vgl. Abb. 4).

Daraus konnte geschlossen werden, daß es am innervierten Präparat zwar auch eine Tonusverminderung durch längerdauernde Druckeinwirkung gibt, daß sie aber nicht bis zur völligen Ausschaltung des kontraktile Tonus der Muskularis fortschreitet. Die Belastung der Wand und die Dehnungsbegrenzung wird stets von der aktiven Gefäßmuskulatur und nicht von den elastischen und kollagenen Fasern getragen. So ist zum Beispiel die Tonuszunahme bei K_6 (nicht eingezeichnet) und K_7 und K_8 gegenüber K_5 der Abb. 4 deutlich. Wohl konnte durch Änderung der Versuchsbedingungen etwa durch Erhöhung der Umgebungstemperatur oder der Temperatur der Durchströmungsflüssigkeit oder durch tiefere Narkose ein steilerer Kurvenanstieg erreicht werden. In anderen Versuchen war der Tonus von Beginn der Durchströmung an sehr niedrig, so daß die i/P-Kurven sofort steil anstiegen. Auch dann noch war nach Durchtrennung der nervösen Verbindungen eine Gefäßdilatation bzw. eine Versteilerung der i/P-Kurve zu erreichen. Erst nach Denervation gingen die Gefäße in die Akkomodation über ($K_{9-10-11}$ als i/P-Kurve nach Denervation). Alle nachfolgenden Kurven (K_{11} u. ff., nicht eingezeichnet) deckten sich mit der vorausgegangenen bei fast völlig aufgehobener Hysterese.

Vor der Präparation der Ohrgefäße waren dieselben oft deutlich dilatiert, so daß der hohe kontraktile Tonus, wie er sich in den ersten, stark abszissenkonvex verlaufenden i/P-Kurven ausdrückte, zu dieser Zeit noch nicht bestanden haben konnte. Es war vielmehr nicht auszuschließen, daß sich der kontraktile Tonus durch die vollkommene Druckentlastung der Gefäße im Augenblick des Abbindens sehr stark erhöhte und daß die nachfolgende Fixierung des Kontraktionszustandes der dann folgenden Dehnung einen entsprechend hohen Widerstand entgegensetzte.

Gelang es die Zeit der absoluten Drucklosigkeit der Gefäßbahn zu verringern oder gar ganz zu vermeiden, so konnte vielleicht erwartet werden, daß die wohl unvermeidbare Kontraktion der Gefäße im Augenblick des Eröffnens der mittleren, großen Ohrarterie noch nicht so fixiert war, daß sich ein so hoher Dehnungswiderstand einstellte. Der Tonus mußte dann um diejenige Größe schwanken, die die Gefäße vor der Eröffnung innehatten.

Auf Grund dieser Überlegungen versuchten wir anders zu präparieren. Wir banden die Art. auric. magn. zunächst nicht ab, sondern eröffneten sie und legten unter Blutaustritt die Kanüle ein. Der Durchströmungsdruck war vorher schon auf 70—80 mm Hg eingestellt worden, so daß die Durchströmung nur ganz

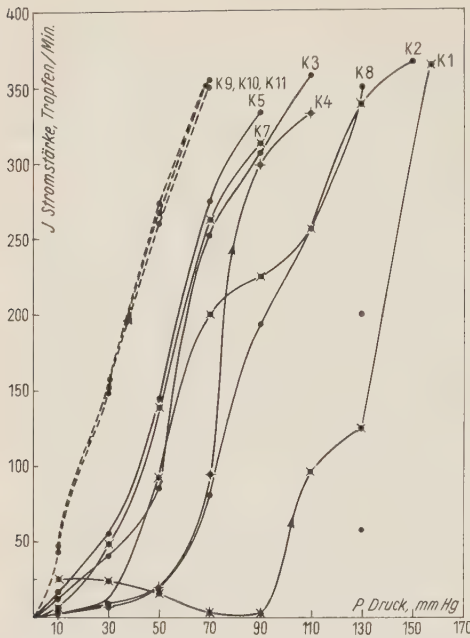


Abb. 4. (links oben). i-p-Kurven vom innervierten künstlich durchströmten Kaninchenohr, aufgenommen in der zeitlichen Reihenfolge K 1 bis K 11, nachdem die Gefäße während der Präparation über längere Zeit völlig drucklos geblieben waren. Nach K 8 wurde das Ohr denerviert (Vers. Nr. 42 A). Ansteigender Druck bei allen Kurven.

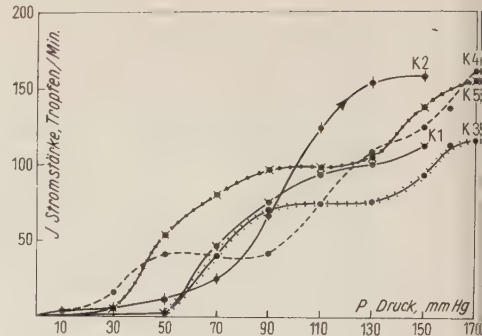


Abb. 5 (rechts oben). i-p-Kurven vom künstlich durchströmten Kaninchenohr bei völlig intakter Innervation. Im Gegensatz zu dem Versuch der Abb. 4 waren die Gefäße auch während der Präparation einem annähernd normal hohen Durchströmungsdruck ausgesetzt. Ansteigender Druck bei allen Kurven (Vers. Nr. 44).

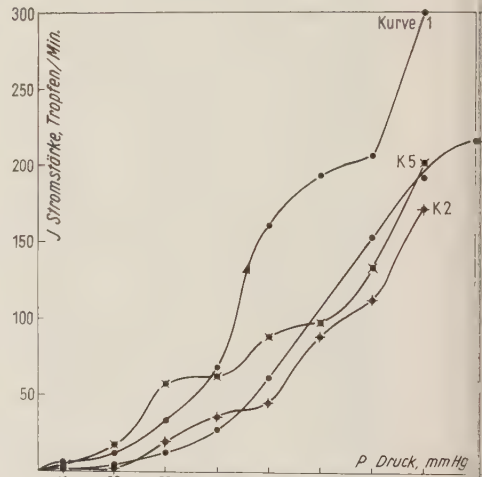


Abb. 6 (rechts unten). Spontane Tonuszunahme der Gefäße des innervierten, künstlich durchströmten Kaninchenohrs tritt bei den auf die erste i-p-Kurve (K 1) folgenden Kurven (K 2 bis K 5) auf, deren Tonus um einen höheren Mittelwert schwankt als derjenige der Kurve 1. Abszissenkonvexer Kurventypus; Kurve 1: S-förmig; mit baryogener Kontraktion zwischen 90 und 130 mm Hg. Ansteigender Druck bei allen Kurven (Vers. Nr. 27).

kurz unterbrochen war. Erst danach wurde die Arterie zentral von der Einlegestelle der Kanüle unterbunden und die Venen eröffnet.

Durch dieses Vorgehen gelang es uns in 18 Versuchen i/P-Kurven zu gewinnen, die von Anfang an weniger stark abszissenkonvex und mit weniger hohem kritischen Verschußdruck verliefen. Ihr Anstieg war meist sofort, zumindest angedeutet, S-förmig. Eine exakte Reihenfolge ließ sich auch hier nicht mehr feststellen. Eine nachfolgende Kurve konnte nämlich beträchtlich flacher verlaufen, als alle vorangegangenen, ein Beweis dafür, daß sich der Gefäßtonus dauernd änderte (s. Abb. 5). Die Aufzeichnung aller Kurven eines Versuches ergab wiederum, daß der Tonus während der Versuche um eine mittlere Höhe mit bestimmter Amplitude schwankte, ohne daß der steile, quasi proportionale Anstieg eines denervierten Präparates jemals erreicht worden wäre.

Demnach spielt am innervierten Präparat die Dauer des einwirkenden Druckes oder die Anzahl der Dehnungszyklen keine so große Rolle wie am isolierten Präparat. Über die Verlaufsformen der i/P-Kurven eines Versuches entscheidet die anfängliche Tonushöhe und über die Zuordnung der einzelnen Kurven zueinander der dauernd schwankende Tonus der Gefäße (Abb. 6).

Die Ausgangshöhe des Tonus jedoch der Gefäße konnte von Versuch zu Versuch wechseln, ohne daß die Versuchsbedingungen andere gewesen wären. So konnte er bei einem Tier von Anbeginn an hoch sein. Die i/P-Kurven verliefen dann alle abszissenkonvex. In anderen Versuchen war er niedrig, so daß die Kurven steiler, in manchen sogar fast proportional anstiegen.

Bei der weiteren Besprechung der Versuchsergebnisse soll aus diesem Grund weniger die zeitliche Zuordnung der Kurven zueinander beachtet werden, als vielmehr der Einfluß der verschiedenen Tonuslagen auf die Verlaufsform der einzelnen i/P-Kurven. Es wurden deswegen aus verschiedenen Versuchen Kurven zusammengestellt, die für die jeweilige Tonuslage typisch erschienen. Das vielfältige Bild der gewonnenen i/P-Kurven kann dadurch besser wiedergegeben werden.

Im Folgenden werden „sehr hoher Tonus“, „hoher Tonus“, „mittlerer“ und „niederer Tonus“ unterschieden werden, wobei sich die einzelnen Adjektive auf die Höhe des zur Überwindung des Gefäßtonus notwendigen Druckes beziehen. Die Einteilung der Druckhöhe in „niederen, mittleren und hohen Durchströmungsdruck“ richtet sich nach der Höhe des normalerweise im Ohr herrschenden Blutdruckes der arteriellen Gefäße. Vor Beginn der Versuche hatten wir diesen Druck mit Hilfe der künstlichen Durchströmung im Gegenstromprinzip³⁶ bestimmt und dabei gefunden, daß er zwischen 55 und 105 mm Hg schwanken konnte.

Aus diesem Grunde rechneten wir zu dem „niederen“ Druckbereich Werte von 0—50 mm Hg, zum „mittleren“ Druckbereich Werte von 50—110 mm Hg und alle darüberliegenden zum „hohen“ Druckbereich.

A) Hoher kontraktiler Tonus in allen Druckbereichen

Die totale spastische Sperre (Abb. 7)

Die extreme Form eines (u. U. fixierten) hohen kontraktilen Tonus stellt die totale spastische Sperre dar, wie sie vereinzelt beobachtet werden konnte. Dabei war der Dehnungswiderstand der Gefäßbahn so hoch, daß es über längere Zeit der Einwirkung hoher bzw. höchster Drucke bedurfte, um diese Sperre zu überwinden. Weder im niederen noch im mittleren, noch im hohen Druckbereich trat Flüssigkeit aus. Wurde dann von sehr hohen Drucken (220—250 mm Hg) der Spasmus gesprengt, so stieg innerhalb einer Druckstufe die Durchflußmenge steil an, von wenigen Tropfen auf Mengen, die mit Hilfe unserer Tropfenzählung kaum mehr registriert werden konnten. Wurde der Druck dann vermindert und zu

jeder Druckstufe die gewonnenen Stromstärkewerte bei abfallendem Druck eingezeichnet, so zeigte sich eine scheinbar sehr starke „Hysterese“. Die Gefäße kehrten nämlich nicht sofort nach Verminderung des Durchströmungsdruckes in dieselbe hohe Tonuslage zurück, die sie zu Beginn des Versuches innehatten, sondern blieben zunächst weiter als bei ansteigendem Druck. Dabei verlief die Entdehnungskurve meist S-förmig und schnitt erst bei sehr niedrigen Druckwerten wieder in die Abszisse ein. Der kritische Verschlußdruck, der bei steigendem Druck sehr hoch lag, war nunmehr sehr niedrig. Erstaunlich war dabei oft die Tatsache, daß bei nachfolgender Dehnung (zwischen dem Ende eines Dehnungszyklus und dem Beginn des nächsten lag während 1—2 Minuten der Druck bei 0 mm Hg) sich bereits wieder ein so hoher Tonus ausgebildet hatte, daß es fast wieder der alten Druckhöhe bedurfte, um den Dehnungswiderstand zu überwinden. Wiederum stieg nach dessen Überwindung die Stromstärke steil, innerhalb eines bestimmten engen Druckbereiches an. Bei der Entdehnung blieb zunächst wieder ein ausgeprägter „Dehnungsrückstand“. Diese Form der i/P -Kurven, die sofort nach Überwindung des kritischen Verschlußdruckes einen steilen Anstieg der Stromstärke innerhalb einer Druckstufe und Tonusverlust bei der Entdehnung zeigte, konnte nicht nur bei sehr hohem Tonus, sondern auch im mittleren Tonusbereich beobachtet werden (s. K_3 der Abb. 7).

Neben diesen plötzlichen Tonusminderungen konnten Kurven gewonnen werden, bei denen der kritische Verschlußdruck zwar ebenfalls sehr hoch lag (Abb. 8 K_3), die Stromstärke aber nach seiner Überwindung nur nach und nach anstieg. Die Gefäße wurden dann nicht innerhalb eines engen Druckbereiches maximal gedehnt, sondern mußten durch weitere Druckerhöhung erst allmählich erweitert werden. Als Beispiele für eine solche langsame Tonusminderung seien die Kurven der Abb. 8 angeführt.

Die hier abgebildeten Kurvenbeispiele verlaufen alle stark abszissenkonvex gekrümmt. Der kritische Verschlußdruck wechselt allerdings sehr stark. So liegt er z. B. bei Kurve 1 zwischen 50—70 mm Hg, bei Kurve 3 zwischen 70—90 mm Hg und bei Kurve 2 zwischen 10—30 mm Hg. Trotzdem ist in allen drei Fällen der Tonus und Dehnungswiderstand so groß, daß eine deutliche Stromstärkezunahme erst in hohem Druckbereich — ab 90—110 mm Hg — erfolgen kann. Während die Kurven 1 und 3 bei weiterer Druckerhöhung steil ansteigen, flacht bei Kurve 2 zwischen 150—170 mm Hg der Stromstärkeanstieg deutlich ab. In diesem Druckbereich erhöhte sich demnach der Dehnungswiderstand, so daß die Gefäßweite nicht in demselben Maße zunehmen konnte, wie bei den vorausgegangenen Druckstufen. In allen drei Beispielen aber ist die Gefäßbahn bei fallendem Druck erheblich weiter als bei aufsteigendem, so daß bei der Entdehnung weit höhere Stromvolumina registriert werden als bei der Dehnung. Der Tonusverlust ist bei K_1 stärker als bei K_3 und verläuft besonders bei K_2 unter deutlichen Schwankungen, auch bei K_1 . (Auf die verschiedenen Formen der Entdehnungskurven soll später genauer eingegangen werden.

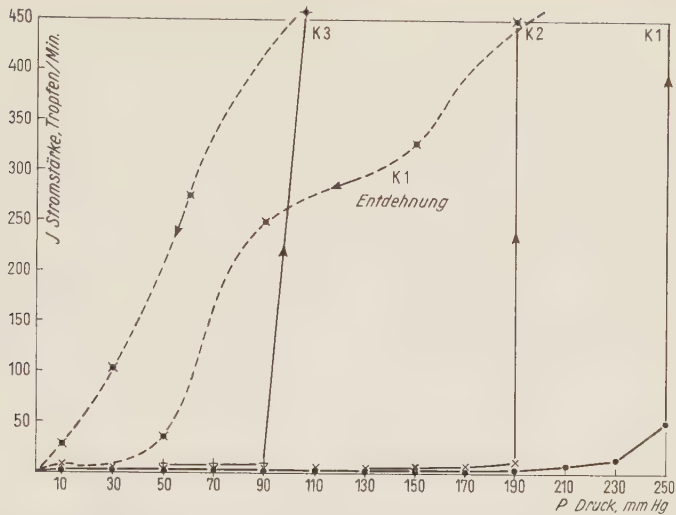


Abb. 7. i-p-Kurven vom innervierten, künstlich durchströmten Kaninchenohr. Totale spastische Sperre bis zu hohen kritischen Verschlussdrücken von 230 mm Hg bei Kurve 1, von 190 mm Hg bei Kurve 2 und 90 mm Hg bei Kurve 3. Gestrichelt: „Entdehnungskurven“ bei fallendem Druck (Vers. Nr. 41).

B) Mittlere Tonushöhe (Abb. 9)

Bei weniger stark ausgeprägtem Gefäßtonus erfolgte die Überwindung des kritischen Verschlussdruckes im Durchschnitt früher, d. h. bei niedrigeren Druckwerten und die größte Dehnungszunahme ebenfalls in einem niedrigeren, meist mittleren Druckbereich. So steigt nach Überwindung des kritischen Verschlussdruckes die Stromstärke wechselnd steil im mittleren Druckbereich an. Die Dehnung der Gefäße erfolgt ebenfalls nicht in einer engbegrenzten Druckspanne, sondern nach und nach mit weiter

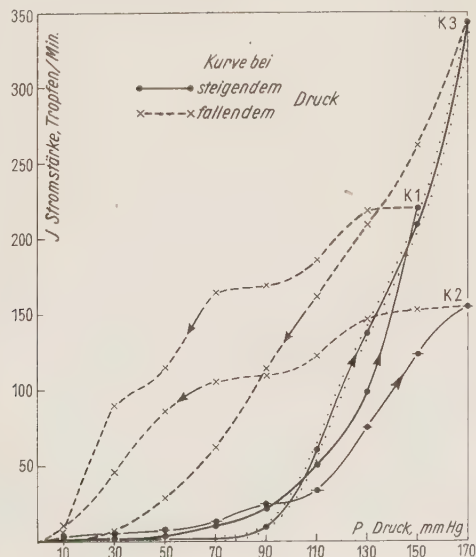


Abb. 8. Beispiele von abszissenkonvexen i-p-Kurven aus 3 verschiedenen Versuchen bei steigendem Durchströmungsdruck. Hoher Gefäßtonus am normal innervierten Kaninchenohr. Verschieden hoher „krit. Verschlussdruck“ bei Kurve 1, 2, 3. Gestrichelt: i-p-Kurven unter fallendem Druck mit höheren Stromstärkewerten bei jedem Druck (K 1 Vers. Nr. 36, 2; K 2 Nr. 29, 3; K 3 Nr. 23, 1).

fortschreitender Druckerhöhung. Mit Erreichen höherer Druckwerte nimmt diesmal in fast allen Fällen die Steilheit des Stromstärkeanstieges ab, so daß die *i/P*-Kurven allmählich wieder zur Abszisse hin abbiegen. Errechnet man aus den *i/P*-Kurven nach Wezler und Sinn die zugehörigen Kennquerschnittswerte oder zieht man einfach die Poiseuillesche Proportionale, so erkennt man, daß sich nicht etwa nur im abszissenkonvexen Abschnitt die Dehnungszunahme in engen Grenzen hält, sondern daß sich die Gefäßbahn im abszissenkonkaven Kurvenbereich trotz Druckerhöhung — oder gerade wegen der fortgesetzten Druckerhöhung — kontrahierte und verengerte. (S. Abb. 9, besonders Kurve 3.) Durch diese „barynogene Kontraktion“ der Gefäße in hohem Druckbereich kommt es im Ganzen zu einer veränderten Kurvenform. Verließen die Kurven bei hohem Tonus mit großem Dehnungswiderstand stark abszissenkonvex gekrümmt, so verlaufen nunmehr die Kurven insgesamt angedeutet S-förmig.

C) Niedriger Tonus (Abb. 10)

War aber der Tonus der Gefäße von Anfang an so niedrig, daß der Dehnungswiderstand nur gering war, so konnte die Stromstärke bereits im niederen Druckbereich steil ansteigen. In diesen Fällen lag der kritische Verschußdruck meist zwischen 0—10—20 mm Hg. Bei Druckerhöhung wurde der bereits niedrige Tonus noch mehr vermindert und zwar so stark, daß die *i/P*-Kurven meist mit wachsender Steilheit anstiegen (bes. K_3 der Abb. 10). In einigen Fällen erreichten sie dann annähernd die Proportionale, d. h. der Gefäßradius blieb über mehrere Druckstufen gleich weit, so daß die Stromstärke dann fast dem Poiseuilleschen Gesetz entsprechend proportional zu dem Druck anstieg. Aber selbst dann wird eine allgemeine Gültigkeit des Poiseuilleschen Gesetzes nur vorgetäuscht (s. Kurve 1 der Abb. 10). Haben diese Kurven auch oft das Aussehen, als sei die Gefäßbahn akkomodiert, so konnte durch Denervierung eine weitere Versteilerung und ein weiterer Anstieg der Stromstärke erreicht werden. Demnach war die maximale Dehnung noch nicht erreicht und die Dehnung wurde noch immer aktiv durch die Muskulatur begrenzt.

D) Tonuszunahme mit steigendem Druck (Abb. 11)

Neben diesen steil ansteigenden Kurven, die alle mit einem vorübergehenden Tonusverlust innerhalb eines Dehnungszyklus einhergingen, kamen auch Kurven zur Beobachtung, bei denen ebenfalls der Tonus im niederen Druckbereich anfänglich gering war, so daß die *i/P*-Kurve zunächst steil anstieg. Wurde der Druck aber weiter erhöht, so prägte sich im Verlauf der Druckerhöhung eine ständige Tonuszunahme aus; die Gefäßbahn wurde durch Kontraktion enger, die Stromstärke nahm dadurch ab und die *i/P*-Kurve bog zur Abszisse hin ab (Abb. 11). In diesen Fällen wirkte offenbar die Druckerhöhung als solche bzw. die durch die Druckerhöhung erzeugte Steigerung der Wandspannung als Kontraktions-

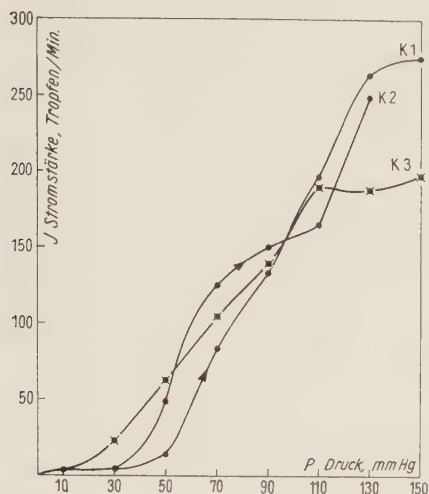


Abb. 9 (links). Angedeutet S-förmig verlaufende i-p-Kurven vom innervierten Kaninchenohr bei steigendem Durchströmungsdruck. Beispiele für mittelhohe Tonuslage der Gefäße aus 3 verschiedenen Versuchen (K 1 Vers. Nr. 36, 3; K 2 Nr. 31, 1; K 3 Nr. 29, 1).

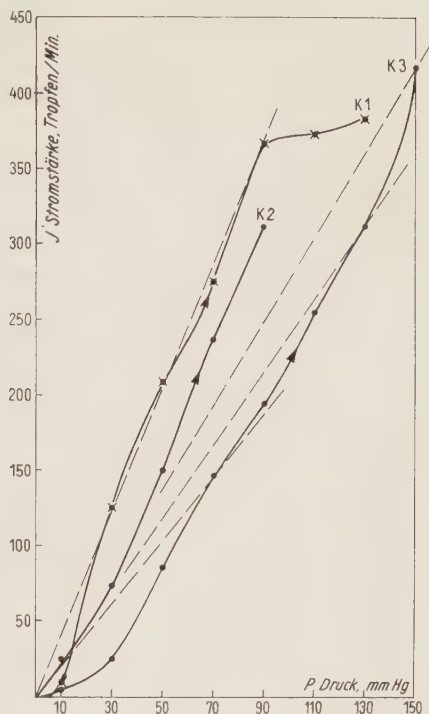


Abb. 10 (rechts). 3 Beispiele für i-p-Kurven des innervierten Kaninchenohrs bei niedrigem Gefäßtonus aus 3 verschiedenen Versuchen: K 1 Vers. Nr. 31, 2; K 2 Nr. 32, 2; K 3 Nr. 28, 4. Kurve 1 kommt fast auf die Poiseuille-Proportionale (bis 90 mm Hg) zu liegen; ab 90 mm Hg baryogene Kontraktion. Überall sehr niedriger Verschlussdruck und große Steilheit der Kurven bei geringer Krümmung.

reiz. Die Wandspannung ist nämlich entsprechend der Formel $\sigma = \frac{P \cdot r}{D}$ direkt proportional dem Druck. Solche, nach mechanischen Belastungen auftretenden Kontraktionen wurden, wie vorne bereits erwähnt, von Straub 1900 am glatten Muskel des Aplysiafußes erstmals beschrieben und als „Baryogene Kontraktion“ bezeichnet (vgl. auch Wezler u. Sinn). Wir nehmen an, daß es sich im vorliegenden Falle um dieselbe Kontraktionsform handelt und daß in jedem Falle der hohe Druck die Ursache der Steigerung des kontraktilen Tonus ist. Daß aber manchmal die Dehnung nicht dauernd begrenzt zu bleiben braucht, zeigt die Kurve 3 der Abb. 11. Denn bei einem zunächst steilen Stromstärkeanstieg im niederen Druckbereich und einer anschließenden längerdauernden Abflachung ab 30 mm Hg ergibt die Errechnung des Kennquerschnittes eine dauernde Verengung der Strombahn ab 30 mm Hg; zwischen Druck 130–150 mm Hg jedoch wurde die Kontraktion überwunden, so daß nunmehr die Stromstärke erneut steiler ansteigen konnte.

Die Kurven dieser Versuche verlaufen insgesamt abszissenkonkav.

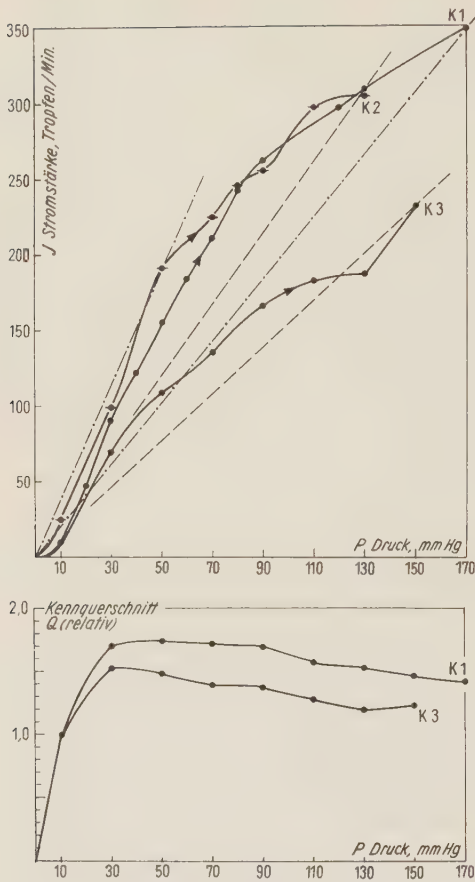


Abb. 11. Oben: Beispiele für abszissenkonkave i-p-Kurven bei steigendem Durchströmungsdruck, kennzeichnend für allmähliche Tonuszunahme im mittleren und hohen Druckbereich (barynogene Kontraktion!). 3 verschiedene Versuche (K 1 Nr. 7; K 2 Nr. 33, 2; K 3 Nr. 35, 6) vom innervierten Kaninchenohr. Gestrichelt: Poiseuille'sche Proportionalen.

Unten: Q-p-Kurven zu den i-p-Kurven K 1 u. K 3. Berechnet nach Wezler u. Sinn³⁵.

E) S-förmiger Kurvenverlauf (Abb. 12)

Außer diesen drei Gruppen von i/P-Kurven bzw. QP-Kurven, bei denen einmal der kontraktile Tonus entweder zu Beginn des Dehnungszyklus hoch war und während der Dehnung dauernd vermindert wurde, oder bei denen er von Anfang an gering war und unter weiterer Tonusverminderung die i/P-Kurve quasi linear anstieg, und der dritten Form, bei der der kontraktile Tonus zu Beginn sehr niedrig war, um sich während des weiteren Druckanstieges zu erhöhen, wurden auch solche Kurven erzielt, die als eine Kombination aller drei bisher aufgezeigten i/P-Kurven-Typen aufgefaßt werden können. Bei ihnen war der Tonus im niederen Druckbereich hoch, so daß hier die i/P-Kurve abszissenkonvex verlief, während sie im mittleren Druckbereich quasi linear anstieg. Bei Erreichen des hohen Druckbereiches trat erneut eine Erhöhung des Dehnungswiderstandes ein, wodurch sich die i/P-Kurve nun wiederum der Abszisse zuwendete (Abb. 12). Die größte Dehnungszunahme erfolgte im vorliegenden Falle im mittleren Druckbereich, der der physiologischen Höhe des Blutdruckes durchaus entspricht.

Durch diesen Tonuswechsel in den verschiedenen Druckbereichen verläuft die *i/P*-Kurve nicht monoton, wie die meisten bisher gezeigten Kurven, sondern es kommt in ihrem Verlauf zu einer Richtungsänderung und damit auch zu einem Wechsel der Kurvencharakteristik innerhalb des ansteigenden Druckes. In diesem Falle kombinieren sich demnach abszissenkonvexer und linearer und abszissenkonkaver Verlauf zu einer S-förmigen Kurve, wie sie als Gefäßdehnungskurve bereits 1884 von Roy⁴ beschrieben wurde und von Wezler und Sinn³⁵ als Normal-Typ für *i/P*- und *Q/P*-Kurven bezeichnet wurde. Diese Verlaufsform stellt auch unter unseren Versuchsergebnissen den zahlenmäßig größten Anteil, so daß es auch danach gerechtfertigt erscheint, sie als Normal-Typ der Dehnungs- und Durchströmungskurve auch am innervierten Präparat zu bezeichnen. Roy hatte in seiner Arbeit darauf hingewiesen, daß der lineare Anstieg der Dehnungskurve, also der Bereich des geringsten Dehnungswiderstandes, in Höhe des physiologischen Druckes lag. Wie wir bereits erwähnten, lag auch in unseren Versuchen der lineare Stromstärkeanstieg im Bereich dieses Druckes, so daß wir uns der Anschauung Roys anschließen können. Kürzlich wurde von Wagner und Kapál³⁹ der S-förmige Verlauf der Aortendehnungskurve, bei der der lineare Anstieg ebenfalls im Bereich der physiologischen Blutdruckschwankung lag, direkt als „Aortencharakteristik“ bezeichnet. Auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Fleisch²⁷, nach denen die Gefäße *in vivo* sich in einem Dehnbarkeitsoptimum mit geringstem Dehnungswiderstand befinden, scheint uns in der Tat die S-förmig verlaufende *i/P*- bzw. *Q/P*-Kurve die Normalform bei mittlerer Tonushöhe zu sein.

Als typisches Beispiel einer solchen *i/P*-Kurve, bei der Dehnungs- und Entdehnungskurve S-förmig verlaufen, sei Abb. 12 angeführt.

Man könnte fragen, ob der abszissenkonkave Verlauf der *i/P*-Kurve im hohen Druckbereich wirklich auf eine aktive Kontraktion der Gefäßmuskulatur zurückzuführen ist, oder ob nicht vielmehr die Dehnung des Gefäßsystems wie im akkomodierten Zustand durch kollagene und elastische Fasern begrenzt wird. Im akkomodierten Zustand aber bleibt die Gefäßweite trotz weiterer Druckerhöhung im hohen Druckbereich konstant, d. h. die Gefäße verhalten sich starr. Für starre Röhren aber gilt das Poiseuillesche Gesetz. Bei abszissenkonkavem Verlauf der *i/P*-Kurve verengert sich jedoch der Querschnitt dauernd, wie Wezler und Sinn³⁵ gezeigt haben. Eine solche Verengerung der Strombahn trotz Druckerhöhung kann nur durch aktive Kontraktion der Gefäßmuskulatur zustande kommen.

Zudem läßt sich, wie durch Abb. 13 belegt sei, zeigen, daß sogar nach einem s-förmigen Verlauf die barynogene Kontraktion durch weitere Druckerhöhung überwunden werden kann, so daß die Stromstärke wieder steiler ansteigen kann. Meistens stieg nach Überwinden des sich erhöhenden Dehnungswiderstandes die Stromstärke dauernd weiter steil

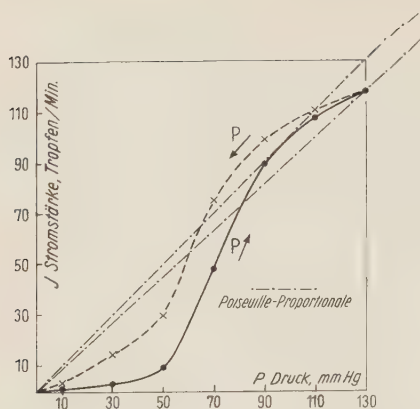


Abb. 12. S-förmiger Verlauf der i-p-Kurve des innervierten Kaninchenohrs bei steigendem und fallendem Durchströmungsdruck. Häufigster Kurventypus (Vers. Nr. 11, 1).

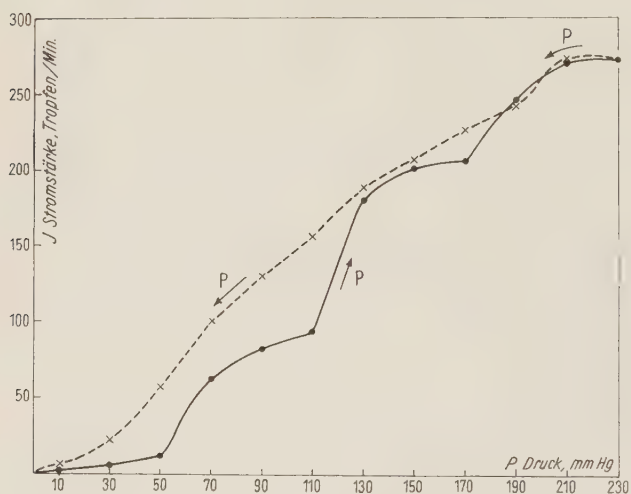


Abb. 13. i-p-Kurve vom innervierten Kaninchenohr; besonders bei steigendem Druck mehrmaliger Tonuswechsel stärkeren Grades (Vers. Nr. 30, 1).

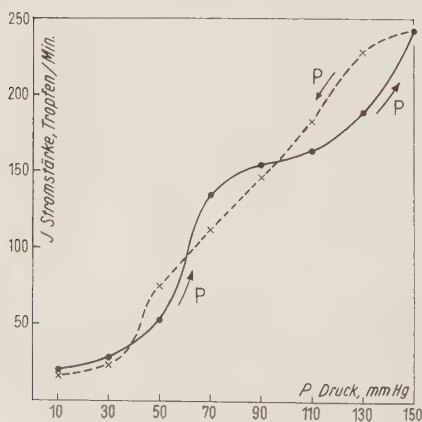


Abb. 14. Verlauf einer i-p-Kurve vom innervierten Kaninchenohr nach Art einer Sinusförmigen Schwingung infolge stetiger Tonusänderung (Vers. Nr. 20, 2).

an; sie konnte aber auch, wie im vorliegenden Falle, durch erneute Erhöhung des kontraktile Tonus nochmals in ihrem Anstieg abgeflacht werden. Demnach war die Muskulatur noch immer nicht funktionell ausgeschaltet, obwohl inzwischen meist schon Druckwerte erreicht waren, die die physiologische Blutdruckhöhe bei weitem überschritten hatten. Änderungen des Kontraktionszustandes der Muskulatur und der durch sie mitbestimmten Dehnbarkeit der Gefäße entschieden selbst bei diesen hohen Druckwerten noch immer über das Maß der Stromstärke und deren Anstieg. So konnten durch diesen Wechsel Kurven resultieren, bei denen bis zu den höchsten Drucken ein dauernder Wechsel zwischen passiver Dehnung der Gefäße und aktiver Erhöhung des kontraktile Tonus auftrat (s. Abb. 13). Wie aus dieser Abbildung zu ersehen ist, erhöht sich im Verlauf der i/P-Kurve der kontraktile Tonus 3mal, wodurch die i/P-Kurve im Bereich des erhöhten Tonus jeweils abszissenkonkav verläuft, während sie zwischendurch fast linear ansteigt. Diese Kurve zeigt zudem noch, daß sich die im Bereiche des Hauptströmungswiderstandes liegenden Gefäße noch spontan gegen Drucke von über 220 mm Hg. zu kontrahieren vermögen.

Es fiel bei solchen Versuchsergebnissen immer wieder auf, daß sich die Änderungen des jeweiligen Tonusniveaus mit einer bestimmten Regelmäßigkeit vollzogen. D. h. nach einer bestimmten Druckstufe änderte sich der Tonus einmal nach dieser, ein ander Mal nach jener Richtung. In Abb. 13 z. B. erhöht sich der kontraktile Tonus ab P 50 mm Hg jeweils nach einer Druckerhöhung um ungefähr 20 mm Hg. Diese Tonuszunahme wird erst durch eine Druckerhöhung um 40 mm Hg überwunden, so daß danach die Stromstärke wieder steil ansteigen kann. Da kleinere Druckstufen nicht eingestellt wurden, läßt sich aber nicht entscheiden, ob die Tonusänderung mehr oder weniger abrupt oder gleitend und in längeren Zeit- bzw. Druckabschnitten erfolgte. Wäre dies der Fall, so wäre durch die Meßpunkte eine Art von Schwingungskurve zu ziehen, wie dies in Abb. 14 geschehen ist.

F) Rhythmische Tonusschwankungen

Rhythmische Tonusschwankungen traten meist erst ab 50—70 mm Hg deutlich hervor. In diesem Druckbereich sahen wir wiederholt auch Tonusänderungen, die eine völlige Umkehr des Kurvenverlaufes zur Folge hatten: So weisen ansteigende Kurven einen vorübergehenden steilen Abfall zur Abszisse hin auf. Auf Druckerhöhung wird die Kontraktion überwunden und die Stromstärke steigt erneut an.

Bei Durchsicht der Versuchsergebnisse fiel auf, daß sich dabei der an die Kontraktion anschließende Stromstärkeanstieg im Vergleich zu dem vor der Kontraktion ganz verschieden verhalten konnte. In einigen Fällen war nach abgelaufener Kontraktion die Steilheit des Stromstärkeanstieges ungefähr gleich dem vor der Kontraktion. S. Abb. 15 a. In diesen Fällen war demnach die Dehnbarkeit des Gefäßsystems durch die inzwischen

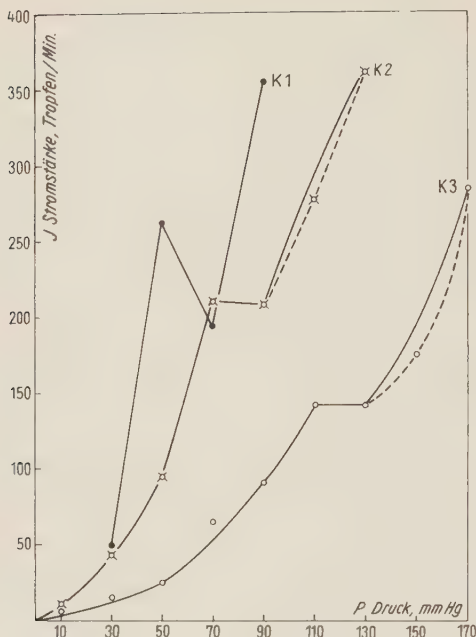
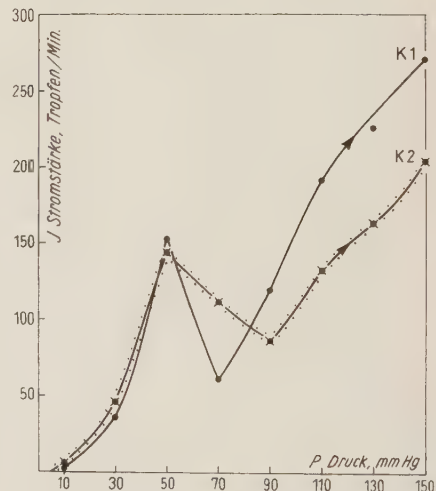
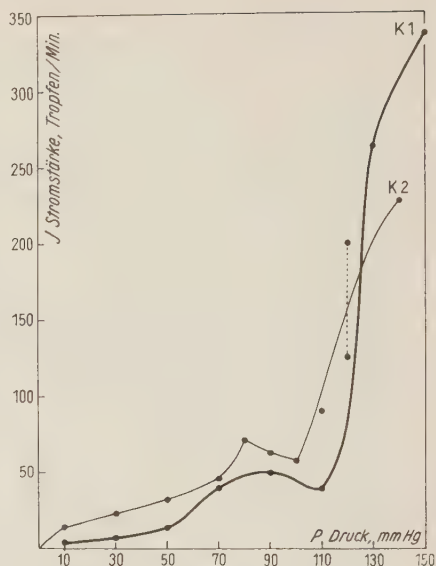


Abb. 15 a (links oben). i-p-Kurven vom inner-vierten Kaninchenohr aus 3 verschiedenen Versuchen (K 1 Vers. Nr. 9, 1; K 2 Nr. 32, 15; K 3 Nr. 31, 5); sie lassen alle eine einmalige stärkere Kontraktion während des Druckanstieges erkennen, nach welcher die Kurven mit etwa gleicher mittlerer Steilheit weiterlaufen.

Abb. 15 b (rechts oben). i-p-Kurven vom inner-vierten Kaninchenohr mit erheblich steilerem Anstieg der i-p-Kurven, im mittleren Kontraktion, im höheren flacheren Anstieg. Innerviertes Kaninchenohr (K 1 Vers. Nr. 42, 11; K 2 Vers. Nr. 17, 1).

Abb. 15 c (rechts unten). Gegenstück zu Abb. 15 b. Im niedrigen Druckbereich relativ steiler Anstieg der i-p-Kurven, im mittleren Kontraktion, im höheren flacheren Anstieg. Innerviertes Kaninchenohr (K 1 Vers. Nr. 21, 3; K 2 Nr. 34, 2).



abgelaufene Kontraktion nicht erheblich verändert, lediglich das absolute Maß der Stromstärke war durch die Kontraktion vermindert worden.

In anderen Fällen stieg die Stromstärke nach der Kontraktion im Mittel erheblich steiler an als vorher. Der Dehnungswiderstand der Gefäße war in diesen Fällen durch die Kontraktion bleibend vermindert worden. S. Abb. 15 b.

In einer dritten Gruppe dagegen waren die Gefäße nach der Kontraktion durchschnittlich weniger dehnbar (Abb. 15 c). Hier war scheinbar der kontraktile Tonus noch immer erhöht, so daß die Muskulatur in ihrer neuen Lage mehr oder weniger stark fixiert war.

Es war vorne darauf hingewiesen worden, daß bei der Einnahme einer neuen Tonuslage der Zeitfaktor eine nicht unerhebliche Rolle spielt. Je länger ein Gefäß in einem bestimmten Kontraktionszustand verharren kann, um so eher wird die Muskulatur in diesem neuen Kontraktionszustand fixiert. Daß dieser Zeitfaktor aber nicht zur Erklärung des eben beschriebenen Phänomene genügt, ergibt sich aus der Tatsache, daß in den angeführten drei Beispielen, nach Ablauf der gleichen Zeit (jeweils nach 3 Minuten wurde der Druck erhöht) der Stromstärkeanstieg verschieden steil erfolgte. Die Dehnbarkeit eines Gefäßes und die Höhe des kontraktiven Tonus ändern sich demnach scheinbar bis zu einem gewissen Grade unabhängig vom Zeitfaktor.

Schon aus diesen Befunden geht die Vielfalt der Reaktionsmöglichkeiten hervor, zu denen die Gefäße *in vivo* im Stande sind. Durch diese Befunde wird erneut belegt, daß im normalen Kreislauf das Poiseuillesche Gesetz keine Gültigkeit besitzen kann.

Es konnten jedoch außer solchen Kurven, bei denen sich der Tonus nur einmal sehr stark änderte, auch solche aufgenommen werden, bei denen Kontraktion und Dilatation wiederholt wechselten. Die Umschreibung des Gesamtverlaufes einer solchen *i/P*-Kurve war natürlich mit Hilfe einer einzigen Potenzfunktion, wie sie von Wezler und Sinn angegeben wurden, nicht möglich. Eine solche Kurve müßte zur mathematischen Analyse in verschiedene Abschnitte zerlegt werden, wobei die Änderungen der betr. Exponenten und Koeffizienten gleichzeitig das Maß der veränderten Dehnbarkeit der Gefäße anzugeben im Stande wären.

So wird in Abb. 16 z. B. der kritische Verschlußdruck bei 50 mm Hg überwunden. Danach steigt die Kurve zunächst steil an, um sich aber nach weiterer Druckerhöhung zur Abszisse hin zu wenden. Nach nochmaliger Druckerhöhung versteilert sich der Stromstärkeanstieg bis zu einem neuen Umkehrpunkt erneut. Dieser dauernde Wechsel erfolgt anscheinend mit einer druckabhängigen oder zeitabhängigen Regelmäßigkeit, denn der Kurvenverlauf ändert sich im mittleren bzw. hohen Druckbereich nach jeweils einer Druckstufe von 20 mm Hg bzw. nach der im allgemeinen für einen Druckwert eingehaltenen Durchströmungsdauer von 3 Min. In einigen Versuchen aber wurde die Durchströmungszeit mit Absicht verschieden lang gewählt. Dabei konnte beobachtet werden, daß auf Druckerhöhung die Gefäße zunächst weiter wurden, sich aber dann in wechselnd langer Zeit kontrahierten. Die Kontraktion selbst konnte nun ebenfalls verschieden lang bestehen und erst durch eine nochmalige Druckerhöhung überwunden werden. Nach einer anfänglichen druckpassiven Erweiterung kontrahierten sie sich aber wieder. Auch in diesen Fällen zeigte es sich, daß sich die Gefäße noch gegen unphysiologisch hohe Drucke zu kontrahieren vermögen. Bei der Entdehnung wechseln Dilatation und Kontraktion ähnlich wie bei aufsteigendem Druck.

All diese Beispiele lehren, daß sich innervierte Gefäße eigentlich nie rein druckpassiv verhalten. Das Maß

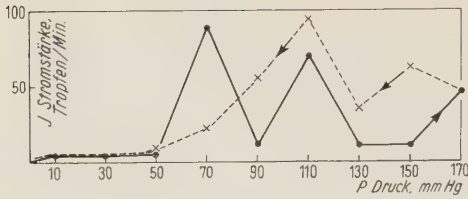


Abb. 16. i-p-Kurve vom innervierten Kaninchenohr mit wiederholtem starkem Tonuswechsel und 2 Umkehrpunkten bei steigendem und fallendem Druck (Vers. Nr. 51, 1).

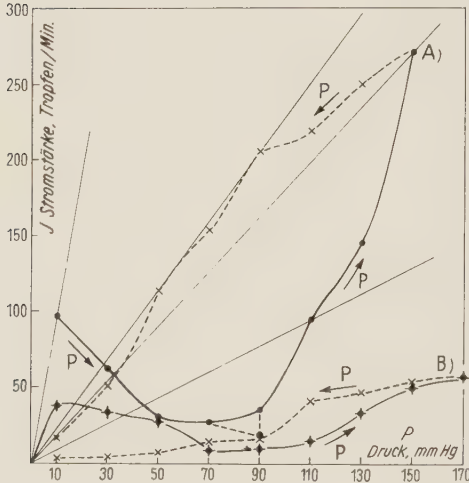


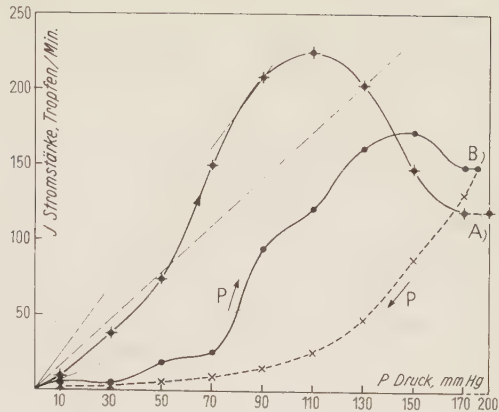
Abb. 17. i-p-Kurven vom innervierten Kaninchenohr mit (barynogenen) Kontraktionen im niederen bis mittleren Druckbereich, die dann bei Kurve A von einem sehr steilen, in Kurve B von einem nur flachen Stromstärken- und Querschnittsanstieg gefolgt ist. (A Vers. Nr. 21, 1; B Vers. Nr. 24, 1).

der Dehnungszunahme wird wohl durch den Druck bedingt, doch wird die Dehnung des Gefäßes immer von der aktiven Muskulatur überwacht, so daß zu jeder Zeit die Dehnung selbst gegen einen hohen Druck begrenzt oder der Querschnitt gar verringert werden kann.

Dementsprechend wurden auch Kurven gewonnen, bei denen sich die Gefäße einmal im niederen Druckbereich (Abb. 17) oder ein anderes Mal im höheren Druckbereich (Abb. 18) trotz weiterer Druckerhöhung kontrahierten. In dem Beispiel Abb. 17 A war vorher lange Zeit bei 120 mm Hg Druck durchströmt worden. Der Druck wurde dann allmählich bis auf 5 mm Hg vermindert und nach einer Pause von 3 Min. mit einem Druck von 10 mm Hg mit der Durchströmung erneut begonnen. Die Durchflußmenge war zuerst bei 10 mm Hg relativ hoch, verringerte sich aber auf weitere Druckerhöhung. Trotz aufsteigenden Druckes fiel die Kurve bis 70 mm Hg zur Abszisse hin ab. Erst bei 90 mm Hg Druck kam es zur Umkehr. Die Tonuserhöhung wurde unterbrochen und die Gefäßbahn gedehnt. Die Stromstärke konnte dadurch nunmehr ansteigen. Eine weitere Druckerhöhung verringerte den Tonus der Gefäße sehr schnell, so daß die Stromstärkekurve noch steiler anstieg.

Im Grunde ähnlich verhält sich das Kurvenbeispiel B, bei dem sich im niederen Druckbereich der Tonus ebenfalls zunächst erhöht. Nach Um-

Abb. 18. Zwei i-p-Kurven vom innervierten Kaninchenohr mit starker baryogener Kontraktion im hohen Druckbereich. Bei Kurve A (Vers. Nr. 2, 1) ist der Querschnitt bei 200 mm Hg Druck kleiner als bei 10 mm Hg, wie die Steilheit der Poiseuille-Proportionalen erkennen läßt. Zu Kurve B (Vers. Nr. 22, 4) ist gestrichelt die Entdehnungskurve eingezeichnet, die eine bei fallendem Druck fortwirkende Kontraktion der Strombahn aufweist.



kehr des Kurvenverlaufes steigt die Stromstärke (ab 100 mm Hg) aber nur allmählich und abzissenkonkav an, als Zeichen dafür, daß der hohe Tonus nur anfänglich überwunden werden kann, dann aber den Querschnitt wieder verkleinert.

Ferner wurden, wie Abb. 18 zeigt, auch i/P-Kurven beobachtet, bei denen sich der kontraktile Tonus erst im hohen Druckbereich soweit erhöhte, daß es nach anfänglich steilem Stromstärkeanstieg zur Kurvenumkehr und zu anschließendem Stromstärkeabfall kommt. Durch den fortwirkend hohen Tonus verläuft auch die Entdehnungskurve unterhalb der Dehnungskurve.

Es war oben bereits die Frage angeschnitten worden, inwieweit diese oft regelmäßigen Tonusänderungen auf einen Rhythmus der glatten Muskulatur bestimmter Frequenz und Dauer zurückzuführen seien. Um nun in unseren Versuchen den rhythmischen Wechsel des Tonus unmittelbar erkennen zu können, durchströmten wir über längere Zeit bei konstantem Druck. Dabei fanden wir, daß im niederen Druckbereich, bei 10—20—30 mm Hg noch keine ausgeprägten rhythmischen Stromstärkeschwankungen auftraten. Bei diesen Drucken waren die Stromstärkewerte meistens in jeder Minute ungefähr gleich. Erst ab 30—40 mm Hg setzten, häufig erst nach einiger Zeit der Durchströmung, deutliche Schwankungen der Stromstärkewerte ein. Bei mittlerem Druck von 50—110 mm Hg setzten diese Schwankungen jedoch sofort ein, so daß die Stromstärke insgesamt dauernd, aber wenig regelmäßig, um einen bestimmten Mittelwert pendelte. Diese Rhythmen ließen sich bis in höchste Druckbereiche nachweisen, ohne daß es möglich gewesen wäre, genauere Aussagen über charakteristische Unterschiede der Reaktionen im hohen Druckbereich gegenüber solchen im niedrigen Druckbereich zu machen. Es zeigte sich allerdings öfter, daß bei mittlerem Druck die Stromstärke um einen bestimmten Mittelwert stärker schwankte, während sie in hohem Druckbereich nach einem anfänglichen Anstieg geringere Schwankungen um einen deutlich niedrigeren Mittelwert ausführte (siehe Abb. 19).

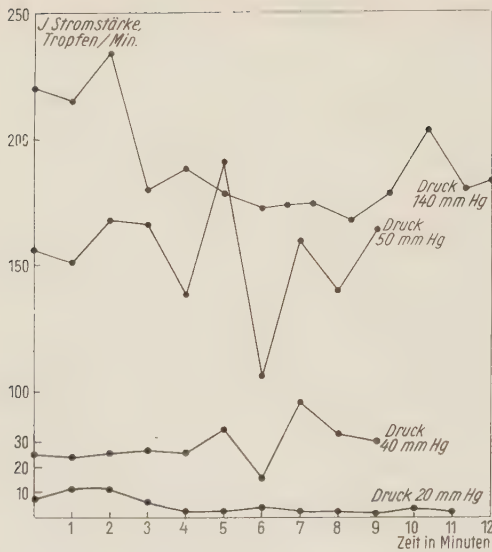


Abb. 19. Rhythmischer Wechsel der Stromstärke am innervierten Kaninchenohr bei Durchströmung mit jeweils über 10–12 Min. konstantem Druck verschiedener Höhe (20, 40, 50, 140 mm Hg) Vers. Nr. 5.

G) Entdehnungskurven von verschiedenem Typus

Während in den bisher besprochenen Versuchsergebnissen das Hauptaugenmerk auf dem Kurvenverlauf bei aufsteigendem Druck lag, sollen im Folgenden die Verlaufsformen der Stromstärke bei fallendem Druck, d. h. die sog. „Entdehnungskurven“ besprochen werden.

Es war in der Einleitung darauf hingewiesen worden, daß bei Gefäßdehnungsversuchen gefunden worden war, daß eine einmal erfolgte Dehnung eines isolierten Gefäßes oder Gefäßstreifens nur unvollkommen zurückgebildet wird, so daß ein Dehnungsrückstand bleibt. Dieses, in der Elastizitätslehre als „Hysteres“ bezeichnete Phänomen, konnte von *Fleisch*²⁷ auch in vivo an den Gefäßen nach jeder Pulsquelle nachgewiesen werden. *Wezler*²⁹ hatte in Erweiterung der Ergebnisse *Fleischs* und der am isolierten Gefäß gewonnenen Befunde festgestellt, daß die Entdehnungskurven völlig unversehrter Gefäße in situ bei der sphygmographischen Messung auch das Gegenteil einer Hysteres zeigen können. Die Kontraktion der Muskulatur konnte entweder schon während des Druckanstieges, also etwa in Form der barynogenen Kontraktion einsetzen, so daß bei fallendem Druck die Entdehnungskurve durch den weiterhin erhöhten Tonus unterhalb der Dehnungskurve zu liegen kommt (s. Abb. 18 B). Oder aber die Kontraktion trat erst im Augenblick der Druckminderung ein, wie es von *Monnier*¹⁵ erst kürzlich auch am Gefäßstreifen beschrieben worden ist.

Genau wie in unseren Versuchen mit aufsteigendem Druck überraschte bei den anschließenden Entdehnungskurven immer wieder die stark ausgeprägte Eigenaktivität der Muskulatur. Durch sie konnten die verschiedenartigsten Bilder der Entdehnungskurve erzeugt werden. Sie können nicht ohne weiteres in das

einfache Schema: „Hysteresese“ oder „Kontraktion im Augenblick der Druckminderung“ eingeordnet werden. Die Entdehnungskurve stellt nämlich eine von der vorausgegangenen Dehnung weitgehend unabhängige, eigene Antwort auf den fallenden Druck dar. So konnten in unseren Versuchen bei der Entdehnung Kurven resultieren, die zunächst an „Hysteresese“ denken ließen. Man könnte nämlich annehmen, daß bei jeder Entdehnungskurve, deren Stromstärkewerte höher liegen als die der Dehnungskurve, eine Hysteresese vorläge. Zeichnet man aber zum Stromstärkewert des höchsten Druckes die Druckproportionale ein — oder errechnet man die Kennquerschnittswerte, so ergibt sich, daß es sich in den seltensten Fällen um eine einfache „Hysteresese“ handelt. In den meisten Fällen nämlich war eine Dilatation eingetreten, d. h. der kontraktile Tonus hatte sich „überschießend“ vermindert. Wiederholt kamen aber auch Dehnungs- und Entdehnungskurve völlig zur Deckung und das nicht nur bei „linearem“, sondern auch bei S-förmigem Verlauf der i/P-Kurve (s. Abb. 21). Außerdem fanden wir in situ genau wie Monnier¹⁵ am isolierten Gefäß neben Tonusverlust auf Druckminderung Tonuszunahme, also Kontraktionen. Neben stetig verlaufenden Entdehnungskurven kamen auch solche zur Beobachtung, die einen eben so starken Tonuswechsel während der Entdehnung zeigten, wie er bei den i/P-Kurven bei ansteigendem Druck zu sehen war. Dadurch lagen innerhalb eines Dehnungszyklus die Werte bei der Entdehnung zum Teil höher, zum Teil aber auch niedriger als die der Dehnungskurve bei gleichem Druck. Von den verschiedenen Ergebnissen soll im Folgenden jeweils nur ein typisches Beispiel angeführt werden.

So zeigt Fig. 20 das Bild einer anscheinend echten Hysteresese. Die Dehnungskurve verläuft deutlich druckabszissenkonvex gekrümmt. Der kritische Verschlußdruck liegt zwischen 30 und 50 mm Hg. Nach seiner Überwindung steigt die Stromstärke steil an. Bei 110 mm Hg hat das Gefäßsystem eine bestimmte Weite erreicht, die es auch bei der nachfolgenden Druckminderung beibehält (siehe eingezeichnete Proportionale). Dadurch, daß die Dehnung bestehen bleibt, liegen die Stromstärkewerte bei fallendem Druck höher als die Werte der Dehnungskurve. Die vollkommene Beibehaltung der Gefäßweite des höchsten Druckes — auch bei Druckminderung — ist weder durch unvollkommen-elastisches noch vollkommen-elastisches Verhalten, d. h. also durch völlige oder partielle, elastische Retraktion zu verstehen, sondern entsteht entweder durch Nachdehnung oder durch Tonusverlust, der eben die elastische Retraktion zu kompensieren imstande ist.

Daß jedoch u. U. die Gefäße sich scheinbar auch „vollkommen elastisch“ verhalten können, geht aus der Abb. 21 hervor. In beiden Fällen kommt es trotz der leicht S-förmig verlaufenden Dehnungskurven zu einer völligen Rückbildung der druckbedingten Dehnung. Dehnungs- und Entdehnungskurve decken sich nahezu ganz exakt. Das

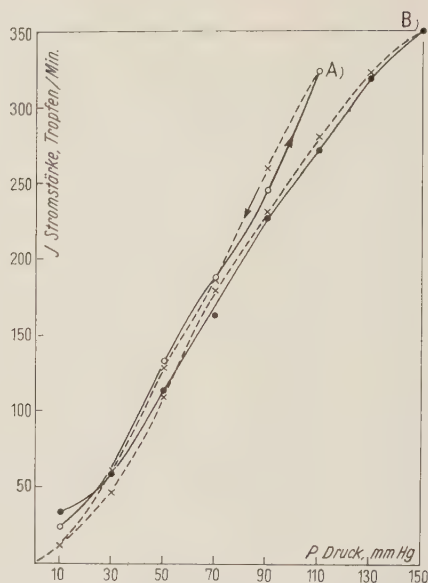
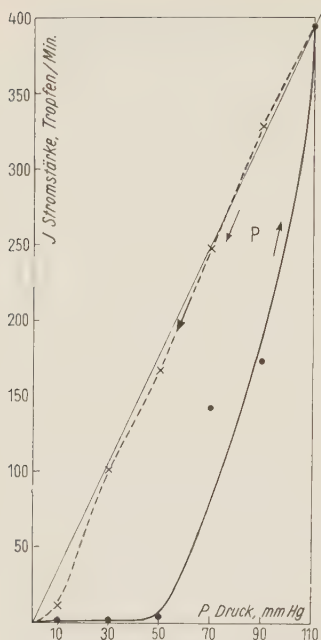


Abb. 20 (links). i-p-Kurven bei steigendem und fallendem Durchströmungsdruck. Inner-
viertes Kaninchenohr, Vers. Nr. 37, 14. Scheinbar echte Hysterese. Die Entdehnungskurve
verläuft nahezu auf der durch den höchsten i-Wert gezogenen Poiseuille-Proportionalen.
Abb. 21 (rechts). 2 S-förmige i-p-Kurven vom innervierten Kaninchenohr mit fast völliger
Überdeckung von Dehnungs- und Entdehnungskurve. (Kurve A Vers. Nr. 19, 2; Kurve B
Vers. Nr. 13, 4.) Scheinbar fehlende Hysterese.

Gefäßsystem erreicht also bei jedem Druck — trotz der wechselnden Tonushöhe während der Dehnung — seinen Ausgangswert wieder. Demnach wird bei jedem Druck — sowohl bei ansteigendem wie bei fallendem — eine ganz bestimmte, zeitlich jedoch wechselnde Tonushöhe erreicht.

In anderen Versuchen dagegen führte die Druckminderung zu einem so starken Tonusverlust, daß die Stromstärke trotz des geringeren Druckes noch um ein erhebliches Maß ansteigen konnte. Ein solches Beispiel ist in Abb. 22 a dargestellt. Die Dehnungskurve verläuft stark abszissenkonvex. Erst im hohen Druckbereich setzt eine stärkere Dehnungs- und Stromstärkezunahme ein. In dem Augenblick aber, in dem der Druck verringert wird, steigt die Stromstärke merklich an, d. h. die Gefäße dilatieren sich, wodurch der Strömungswiderstand abnimmt. Weitere Druckminderung wird mit noch stärkerer Tonusminderung beantwortet, erst nach nochmaliger Druckminderung kontrahieren sich die Gefäße. Auf die danach erfolgende Druckverringering antwortet die Gefäßbahn mit einer erneuten Dilatation, durch die die Stromstärke wiederum steil ansteigt. Erst danach kehrt sie mit dem weiter fallenden Druck zu ihrer Ausgangsweite zurück.

Dasselbe Phänomen kann aber auch dann auftreten, wenn der Tonus der Gefäße zu Beginn der Entdehnung weniger hoch ist, wie aus dem

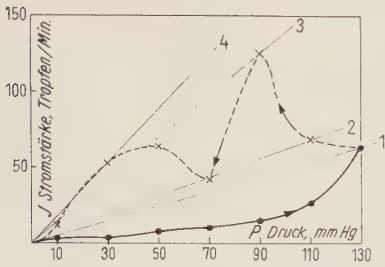


Abb. 22 a (links). „Überschießender Tonusverlust“ mit Tonuswechsel in der i-p-Kurve bei fallendem Druck (Entdehnung). Innerviertes Kaninchenohr, Vers. Nr. 21, A.

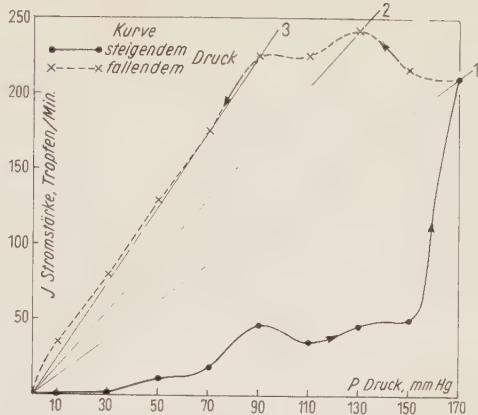


Abb. 22 b (rechts). Überschießender Tonusverlust auf Druckminderung (bei fallendem Druck). Von 170 bis 90 mm Hg zunehmende Erweiterung des Kennquerschnittes (vgl. Steilheit der Poiseuille-Proportionalen 1, 2, 3!). Unterhalb 90 mm Hg fast proportionaler Verlauf der Entdehnungskurve, d. h. Kennquerschnitt der Strombahn bleibt konstant. Innerviertes Kaninchenohr Vers. Nr. 21, B.

Beispiel b der Abb. 22 zu entnehmen ist. Bei ihr steigt die Dehnungskurve viel steiler an, so daß ein niedriger Ausgangstonus für die Entdehnung besteht. Trotzdem dilatieren sich die Gefäße auf Druckminderung, so daß die Stromstärke bei fallendem Druck höhere Werte erreicht als bei steigendem Druck (vgl. Steilheit des Pois.-Proportionalen!).

Das Gegenstück zu den zuletzt gezeigten Versuchsergebnissen wird durch diejenigen Versuche repräsentiert, bei denen sich statt einer Tonusabnahme auf Druckminderung eine erhebliche Tonuszunahme ausbildete. Dadurch lagen die Stromstärkewerte bei fallendem Druck erheblich niedriger als bei ansteigendem Druck. Ein typisches Beispiel für diesen Verlauf stellt Abb. 23 dar.

Im Beispiel A verläuft die Dehnungskurve zunächst sehr stark S-förmig mit starker barynogener Kontraktion im hohen Druckbereich. Die Tonuszunahme wird bei Druckanstieg zwar einmal kurz unterbrochen, setzt sich dann aber erneut durch. Sobald aber der Druck erniedrigt wird, nimmt die Stromstärke erheblich ab. D. h. auf die Druckminderung reagieren die Gefäße mit einer Kontraktion, durch die der Strömungswiderstand erhöht wird. Daß für die niederen Stromstärkewerte eine zusätzliche Kontraktion auf Druckminderung verantwortlich, geht aus der Errechnung der Kennquerschnittswerte bzw. aus der Steilheitsabnahme der Poiseuillenschen Proportionalen hervor.

Das Beispiel B der Abb. 23 soll zeigen, daß es auch in denjenigen Fällen zu einer Kontraktion auf Druckminderung kommen kann, bei denen der Querschnitt infolge eines niedrigen Tonus bei steigendem Druck soweit erhöht worden war, daß die Stromstärke steil anstieg. Auch dann konnte Druckminderung mit einer Kontraktion der Gefäße beantwortet werden. Auch hier waren die Stromstärkewerte bei fallendem Druck geringer als bei steigendem.

Ein solcher Verlauf einer Entdehnungskurve kann also, wie Kurve 23 A lehrt, auch nach einer dauernden Tonuserhöhung während des Druck-

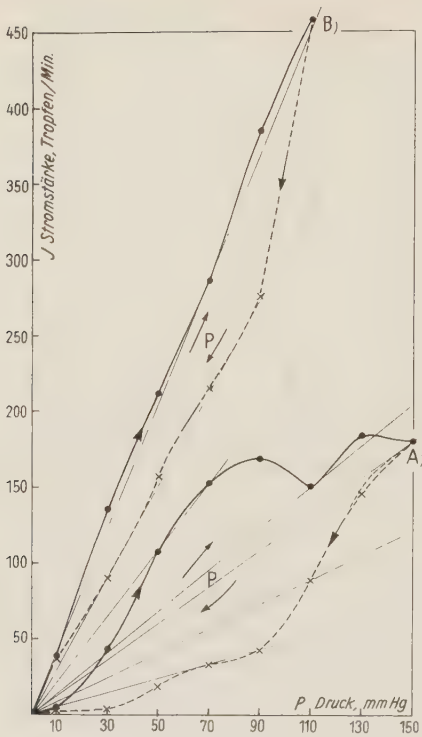


Abb. 23. Zwei Dehnungszyklen (i-p-Kurven bei steigendem und fallendem Druck) vom innervierten Kaninchenohr. Scheinbar „negative Hysterese“. Kurve A (Vers. Nr. 39, 5): barynogene Kontraktion ab 70 mm Hg bei steigendem Druck; weitere (zusätzliche) Kontraktion auf Druckminderung (bei fallendem Druck). Kurve B (Vers. Nr. 43, 6): fast proportionaler Anstieg der i-p-Kurve bei steigendem Druck; bei Druckabfall Kontraktion der Strombahn ab 110 mm Hg, ab 90 mm Hg wieder fast proportionaler Verlauf.

an stieges zustande kommen, nicht nur von einem tiefen Tonusniveau aus. Die Dehnungskurve verläuft dann abszissenkonkav; behalten dann die Gefäße die Tonushöhe, die sie beim höchsten Druck innehatten bei, so wird die Entdehnungskurve niedrigere Stromstärkewerte ergeben, als bei ansteigendem Druck. Ohne Orientierung an der Poiseuilleschen Proportionalen kann eine Tonuszunahme bei der Entdehnung vorgetäuscht werden. Diese Orientierung ergibt nämlich, daß die Gefäße bei fallendem Druck diejenige Weite zunächst (zwischen 150 und 130 mm Hg bei Kurve 23 A) annähernd beibehalten, die sie beim höchsten Druck innehatten.

Durch Tonuswechsel während der Dehnung und Beibehaltung einer bestimmten Tonushöhe während der Entdehnung oder auch durch einen rhythmischen Tonuswechsel allein während der Entdehnung konnte es zu mehrfachem Überschneiden von Dehnungs- und Entdehnungskurve kommen. In den meisten Fällen aber verlief die Entdehnungskurve entsprechend den Dehnungskurven ebenfalls S-förmig.

Als Beispiele für ausgeprägten Wechsel der Tonushöhe während der Entdehnung seien die nachfolgenden letzten Kurven der Abb. 24 angeführt. Kurve A zeigt z. B. auf Drucknachlaß zuerst eine Kontraktion, also Tonuserhöhung, dann aber einen Tonusnachlaß, an den sich eine erneute Tonuszunahme anschließt. Dadurch kommt es

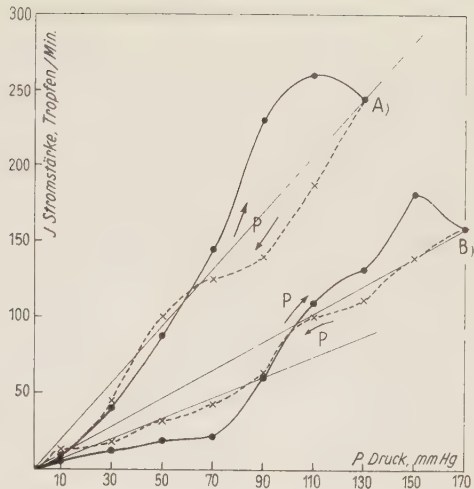


Abb. 24. 2 Beispiele für Überschneidung der i-p-Kurven bei steigendem und fallendem Druck, bedingt jeweils durch Tonuswechsel. Kurve A Vers. Nr. 15, 2; Kurve B Vers. Nr. 9, 2 Innerviertes Kaninchenohr.

zum mehrmaligen Überschneiden der Dehnungs- und Entdehnungskurve. Ähnlich verhält sich die Gefäßbahn in dem Versuch B. Dabei bleibt jedoch auf Druckverminderung der Kennquerschnitt zunächst etwa unverändert. Dann aber nimmt der Tonus zu (ab 110 mg Hg), daran erkenntlich, daß die Stromstärke steiler abfällt. Die Dehnungskurve wird auch in diesem Fall geschnitten.

Alle Versuche wurden unter möglichst konstanten Versuchsbedingungen durchgeführt. Trotzdem wechselte die Ausgangslage des Tonus von Versuch zu Versuch, sei es dadurch, daß ein Tier narkoseempfindlicher war als das andere, sei es, daß aus anderen Gründen die Kreislaufeinstellung von Tier zu Tier eine andere war. Diese verschiedenen Ausgangslagen konnten oft schon am unversehrten Ohr festgestellt werden, bei dem die Gefäße entweder dilatiert oder kontrahiert waren. Während des Versuches traten dann die spontanen Änderungen auf, wie sie oben beschrieben wurden, ohne daß immer eine direkte Ursache für den Wechsel erkennbar gewesen wäre.

Tonusänderungen konnten aber auch willkürlich, entweder durch Änderung der Umgebungstemperatur, durch sensible Reize oder durch Pharmaka hervorgerufen werden. Auf Kälte, auch wenn sie an einer dem Ohr fernen Körperregion appliziert wurde, trat stets Kontraktion und auf Erwärmen meist Dilatation ein. Schmerzreize wurden ebenfalls mit Kontraktion und anschließender Dilatation beantwortet. Dadurch konnte ein noch wechsellvolleres Bild der i/P-Kurven hervorgerufen werden. Diese Versuchsergebnisse waren für uns ein weiterer Beweis dafür, daß die Innervation unserer Präparate intakt war. Die Reize wurden in den meisten Fällen nämlich an einem von dem durchströmten Ohr entfernten Ort gesetzt, so daß die Reaktion der Ohrgefäße reflektorisch bewirkt sein mußte.

Folgerungen aus den Versuchsergebnissen

Es war eingangs darauf hingewiesen worden, daß entsprechend den Untersuchungen von *Reuterwall*⁹, *Wezler* und *Schlüter*³ u. a. ein isoliertes Gefäßrohr oder -streifenpräparat nach längerer Druckbelastung seinen Tonus völlig verliert und in den „akkomodierten Zustand“ übergeht. In diesem Zustand ist die Aktivität der Gefäßmuskulatur völlig erloschen und die Dehnung des Gefäßes wird nur noch von kollagenen- und elastischen Fasern begrenzt. Es war weiter bereits erwähnt worden, daß dabei die Gefäße bereits in niederen Druckbereichen maximal gedehnt werden, so daß sie sich bei weiterer Druckerhöhung als starr erweisen. Aufeinanderfolgende Dehnungskurven verlaufen dann mit denselben Dehnungsmaßen bei bestimmten Drucken. Dadurch, daß jedes isolierte Gefäßpräparat in diesen Zustand überführt werden kann, ist es möglich, dabei eine definierte Ausgangslage zu erreichen.)

Wie unsere Versuche nun aber ergaben, ist das bei einem *in situ* belassenen Gefäßpräparat, dessen zentral-nervöse Verbindungen erhalten blieben, nicht möglich. Denn in diesem Falle wird trotz lang andauernder Druckbelastung ohne sonstige Eingriffe (z. B. pharmakologischer Art) niemals der akkomodierte Zustand erreicht und das Verhalten der Gefäßwand einwirkendem Druck gegenüber stets durch die Aktivität der Muskulatur bestimmt.

Wohl konnten wir in einigen Fällen nach mehrmaligen Dehnungszyklen, eine allmähliche Abnahme des Gefäßtonus beobachten, ähnlich wie am isolierten Präparat. Dies war meist immer dann der Fall, wenn der Gefäßtonus zu Beginn des Versuches sehr hoch war (s. z. B. Abb. 4). Dieser Tonusminderung steht aber die Muskulatur nur „anscheinend“ passiv gegenüber, da sie sich nach Erreichen eines bestimmten Tonusminimums spontan wieder kontrahiert und dadurch den Gefäßtonus erhöht. Die nach dieser Tonuserhöhung gewonnenen i/P-Kurven verlaufen wiederum flacher als die vorausgegangenen, da nicht mehr dieselben Dehnungsausmaße erreicht werden, wie bei dem vorher niedrigeren Tonus. Eine solche spontane Tonuszunahme konnte auch bereits von *Bayliss*¹², *Wacholder*¹⁴ und *Monnier*¹⁵ am isolierten Gefäßpräparat beobachtet werden; doch trat nach weiterer Druckbelastung wiederum eine allmähliche Tonusabnahme ein, so daß die Präparate nach wechselnd langer Zeit doch letztlich den akkomodierten Zustand erreichten. Demnach ist die Spontanaktivität am denervierten, isolierten Gefäßpräparat zeitlich begrenzt und kann, wenn einmal der akkomodierte Zustand erreicht ist, nur noch durch künstliche Reize hervorgerufen werden. Demgegenüber aber kann ein innerviertes Präparat trotz fortdauernder Druckbelastung die neue, höhere Tonuslage als neue Gleichgewichtslage beibehalten und geht nicht, wie das denervierte, isolierte Gefäßpräparat in den akkomodierten Zustand über (s. Abb. 5).

Demnach ist die dauernde Funktionstüchtigkeit der Gefäßmuskulatur an die Intaktheit der zentral-nervösen Verbindungen gebunden. Denn wie ältere (^{9, 10, 3} u. a.) und unsere Untersuchungen zeigten, ist ein seiner

zentral-nervösen Verbindungen beraubtes Gefäßpräparat ohne Beeinflussung nicht in der Lage, eine bestimmte Muskeltonushöhe gegen Belastung über lange Zeit aufrechtzuerhalten (s. Abb. 1).

Sehr wahrscheinlich spielen bei dieser allmählich auftretenden Muskelinsuffizienz 1.) Ernährungsfaktoren eine wesentliche Rolle. Zwar ist seit *Cl. Bernard*⁴¹ schon bekannt, daß sich direkt nach der Denervation der Tonus vermindert und die Gefäße dilatieren. Darüber hinaus bewiesen *Lewatscheff*⁴² und *Lapinsky*⁴³ und andere darauf hin, daß sich gleichzeitig die Permeabilität der Gefäßwand verändert, so daß es zu einem Intima- und Mediaödem der Gefäßwand kommt. Nach *Gellhorn*⁴⁴, *Alpern*⁴⁵ u. a. verliert in diesem Zustand die Gefäßwand ihre Semipermeabilität, so daß neben Flüssigkeit auch vermehrt Eiweißstoffe in die Wand austreten. Durch diese ödematöse Verquellung der Wand wird sicherlich die Ernährung und Funktionstüchtigkeit der Gefäßmuskelfasern gestört, so daß daraus die Insuffizienz wohl zu erklären wäre.

Diese ernährungsstörenden Faktoren entfallen bei erhaltener Innervation, so daß sich daraus einmal das unterschiedliche Verhalten des innervierten und denervierten Präparates erklären läßt. Aber nicht nur dadurch wird der unterschiedliche Reaktionsablauf auf Druckbelastung allein bestimmt, sondern von wesentlichem Einfluß sind 2.) diejenigen zentral-nervösen Impulse, die den Tonus der Gefäße regulieren. Durch sie nämlich wird wenigstens am vollständig unversehrten Gefäßpräparat einmal die Ausgangslage, also die primäre Höhe des Gefäßtonus bestimmt und zum anderen auch der weitere Ablauf des Geschehens. Die Richtigkeit dieser Anschauung erhellt daraus, daß sowohl bei primär hohem als auch bei primär niederem Tonus eine Unterbrechung der zentral nervösen Verbindungen eine plötzliche Dilatation, also einen mehr oder minder erheblichen Tonusverlust zur Folge hatte, auf den hin die Gefäße allmählich in den akkomodierten Zustand übergingen.

In Abhängigkeit von diesen zentral nervösen Impulsen wechselte auch die Tonushöhe sehr stark — oft bereits innerhalb eines Versuches (s. Abb. 5 und 6) und war scheinbar unabhängig vom einwirkenden Druck. So konnte, wie z. B. Abb. 8 Kurve 1 zeigt, innerhalb eines Dehnungszyklus, bei zunächst hohem Gefäßtonus bei aufsteigendem Druck eine Stromstärke von 12 Tropfen/min bei Druck 70 mm Hg registriert werden, während bei fallendem Druck, bei derselben Druckhöhe, jedoch vermindertem Tonus, 165 Tropfen/min gezählt werden konnten. Demnach war eine fast 14-fache Erhöhung der Stromstärke allein durch den Tonusnachlaß eingetreten.

Daß der Durchströmungsdruck allein noch kein auch nur relatives Maß für die Durchflußmenge durch ein Gefäß ist, wie *Wezler* und *Sinn*^{35, 48} erst kürzlich wieder betonten, geht besonders deutlich auch aus unserer Abb. 9 Kurve 3, den Abb. 15, 16 und 17 und anderen hervor. Denn in dem ersterwähnten Beispiel kontrahierten sich nach einer Erhöhung des Druckes von 110 mm Hg auf 130 mm Hg die Gefäße soweit, daß die Stromstärke trotz des erhöhten

Druckes fast gleichblieb, bzw. sogar um ein Geringes abnahm. In den Versuchen der Abb. 15, 16 und 17 traten auf Druckerhöhungen teilweise länger anhaltende, zunehmende Kontraktionen auf (Abb. 17) oder auch nur vereinzelte oder wiederholte Gefäßverengungen, die so stark waren, daß selbst bei höherem Druck ein viel geringeres Stromvolumen zu registrieren war als bei niedrigerem Druck.

In neueren Arbeiten wird öfters auf Grund der Untersuchungen von Wezler und Sinn³⁵ eine Druckerhöhung mit einer Gefäßdilatation und damit auch einer gleichzeitigen Mehrdurchblutung gleichgesetzt — ausgehend von der irrigen Ansicht, daß sich in jedem Fall die Gefäße nur rein druckpassiv verhielten.

Unsere Ergebnisse am Kaninchenohr stützen und erweitern jedoch die von Wezler und Sinn³⁵ durch Analyse von i/P-Kurven der Lungenstrombahn erbrachten Beweise, daß die für die Durchblutung wirksame Weite der Strombahn vom Innendruck der Gefäße (bzw. vom „transmuralen“ Druck = Differenz von Innen- und Außendruck) und von der Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur in einem komplizierten, mannigfaltigen Zusammenspiel und in einem — gerade in quantitativer Hinsicht — von der relativen Stärke beider Einflüsse entscheidend geformten Zusammenwirken bestimmt wird. Zur Beurteilung der Frage, ob eine Druckerhöhung auch mit einer Mehrdurchblutung einhergeht, ist es daher notwendig zu wissen, in welchem Maße sich die Gefäßweite unter der Druckerhöhung verändert hat (vgl. auch K. Wezler⁴⁸).

Nach unseren Versuchen kann eine sichere Voraussage, wie die Gefäße auf eine Druckerhöhung reagieren werden, kaum gemacht werden. Es ist nur wahrscheinlich, aber nicht sicher, daß sie sich z. B. im Bereich der physiologischen Blutdruckhöhe weiterhin dehnen werden und daß bei Erreichen unphysiologisch hoher Druckwerte eine allmähliche Verengung der Strombahn auf Grund einer allgemeinen barynogenen Gefäßkontraktion zu erwarten ist. Wie jedoch der Versuch der Abb. 17 zeigt, kann es auch bereits in niederem Druckbereich zu einer Kontraktion der Gefäße als Antwort auf die Druckerhöhung kommen.

Diese sogenannten „barynogenen Kontraktionen“ zeigen besonders deutlich, in welchem hohen Maße sich die Gefäße Druckänderungen gegenüber „aktiv“ verhalten.

Man könnte höchstens die nach einer vorausgegangenen Kontraktion, oder die nach Ausschaltung und Überwindung eines primär hohen Gefäßtonus, auf weitere Druckerhöhung erfolgte Gefäßdehnung als „druckpassiv“ bezeichnen, wobei aber nicht außer Acht gelassen werden darf, daß ganz überwiegend die Muskulatur durch ihre Tonusgröße über das Maß der erfolgten Dehnung entscheidet. Es kann niemals vorausberechnet werden, ob eine Steigerung des Durchströmungsdruckes um einen gewissen Prozentsatz auch eine bestimmte Dehnungszunahme der Gefäßweite zur Folge haben wird. So kann am innervierten Präparat, niemals der Verlauf und das Maß der Dehnung vorausgesagt werden, wie das z. B. am denervierten, isolierten Präparat im akkomodierten Zustand der Fall ist.

Die Antwort der Muskulatur eines vollinnervierten Gefäßes auf Druckänderungen kann anscheinend willkürlich und druckunabhängig erfolgen, ohne daß die Reaktionen in ein starres Schema zu pressen wären; denn diese Antwort kann, wie gezeigt, recht verschiedenartig sein.

Ein Vergleich unserer Versuchsergebnisse mit denjenigen der älteren Autoren und besonders von Wezler und Sinn³⁵ zeigt nun aber, daß die Gefäßmuskulatur des innervierten Präparates keine zusätzliche qualitative Reaktionsform besitzt, die nicht auch schon von den Untersuchungen am denervierten, isolierten Gefäßpräparat her bekannt wäre. Lediglich das Ausmaß der Reaktion ist beim innervierten Präparat größer und andauernder, da es nicht, wie bereits mehrfach betont, in den akkomodierten Zustand übergeht. Dabei ist es gleichgültig, ob der Ursprung der spontanen, barynogenen Kontraktionen nun rein myogener oder nervaler Natur ist; wesentlich bleibt, daß die Gefäßmuskulatur nur im vollinnervierten Zustand funktionsfähig bleibt und sich dann fast niemals rein druckpassiv verhält wie die *Elastica*.

So konnten wir nachweisen, daß selbst noch nach anscheinend maximaler Dilatation die Dehnung durch die aktive Muskulatur begrenzt wird. Denn bei Durchtrennen der zentral-nervösen Verbindungen ließ sich auch noch in diesem Zustand eine zusätzliche weitere Dilatation erreichen. Durch diese stete Überwachung der Dehnung durch die Muskulatur allein aber wird erst eine sinnvolle Blutverteilung ermöglicht und ein Zusammenbruch des peripheren Kreislaufs verhindert. So kann eine Dilatation eines größeren Gefäßabschnittes allein dadurch aufrechterhalten werden, daß sich — trotz eines relativ hohen Druckes — beim Menschen etwa um 100 mm Hg — ein anderes Gefäßgebiet kontrahiert und dadurch seine Durchflußmenge in diesem Bereich drosselt. Wird aber diese zentrale bzw. nervale Regulation der Tonushöhe der peripheren Gefäßabschnitte — gleichgültig durch welche Ursache auch immer — plötzlich unterbrochen, so verliert die Gefäßmuskulatur sofort ihre Aktivität fast völlig und das Gefäß verhält sich zunächst fast rein druckpassiv, bis nach einer gewissen Frist die rhythmisch-automatische Eigentätigkeit der Muskularis wieder wirksam wird. Die Gefäße ohne nervalen Tonus werden von dem noch herrschenden Druck soweit gedehnt, daß ihr Fassungsvermögen die zirkulierende Blutmenge bei weitem überschreitet. Durch die plötzliche Tonusverminderung und übermäßige Dilatation „versackt“ dann das Blut in der Peripherie und es kommt zum Kollaps.

Auch allein schon durch die Unterbrechung der zentral-nervösen Verbindungen zu einem größeren Teilgebiet des Kreislaufes, kann es zu einem solchen deletären Verlauf kommen, z. B. durch Ausschalten der Vasomotoren der unteren Extremitäten bei Lumbalanästhesie^{35, 48}.

Demnach ist — trotz einer gewissen Automatie der Gefäßmuskulatur — die Aufrechterhaltung der zentral-nervösen Verbindungen unbedingt not-

wendig, da nur durch sie allein eine sinnvolle Regulation aller Gefäßabschnitte gleichzeitig gewährleistet werden kann.

Während eine Unterbrechung dieser Verbindungen vom Zentrum zur Peripherie eine druckpassive Dilatation der Gefäße zur Folge hat, die falls hochgradig zum Kollaps führt, der von *Duisberg* und *Schroeder*⁴⁶ als „paralytischer Kollaps“ bezeichnet wurde, führt eine übermäßige Reizung zur Kontraktion oder „Zentralisation“, und bei weiterem Fortschreiten zum „Spannungskollaps“. In diesem Zustand kontrahieren sich die Gefäße so stark, daß selbst hohe Drucke die Durchströmung peripherer Abschnitte nicht aufrechtzuerhalten vermögen. Diesen Zentralisationsvorgang konnten wir z. B. in denjenigen Fällen erfassen, in denen die Tiere durch Entbluten getötet wurden (s. Abb. 2). Bei allmählichem Ausbluten kontrahierten sich in der Agonie die Gefäße nämlich so stark, daß trotz eines Durchströmungsdruckes von 70 mm Hg die künstliche Durchströmung völlig unterbrochen war. Aber auch am normal innervierten Ohr fanden sich so starke Kontraktionen der Gefäßmuskulatur, daß selbst unphysiologisch hohe Drucke erst nach längerer Druckeinwirkung den Spasmus zu sprengen vermochten. Meist trat dann jedoch eine überschießende Dilatation ein, die am völlig intakten Kreislauf u. U. vom Spannungskollaps unmittelbar zum paralytischen geführt hätte, da nach Sprengen des Spasmus meist eine so hohe Stromstärke resultierte, daß durch dieses kleine Gefäßgebiet einer Ohrmuschel allein ein Großteil des normalen Minutenvolumens hindurchtrat.

Im Versuch der Abb. 7 waren es mehr als 25 ccm/min, entsprechend etwa 10 % des normalen Ruhe-Minuten-Volumens.

Daß die nämlichen Zustände und Reaktionen auch am menschlichen Organismus zu beobachten sind, geht aus den Untersuchungen *dalla Torres*⁴⁷ hervor. Bei allmählicher Abkühlung seiner Patienten nämlich konnte er ein allmähliches Verschwinden der arteriellen Pulsationen — von der Peripherie nach dem Zentrum zu fortschreitend — registrieren, nachdem vorher an Hand der Veränderungen der Pluswellengeschwindigkeit eine zunehmende Kontraktion der Arterien nachweisbar gewesen war. Unter der Kälteeinwirkung kontrahierten sich also zuerst die kleinen peripheren Arterien, dann zunehmend auch die größeren, muskulären, so daß trotz des unverändert hohen Druckes oder trotz eventuell erhöhten Druckes eine ungenügende Durchblutung oder sogar eine Ischämie des Gewebes resultierte. Auch wir konnten den nämlichen Effekt durch denselben Vorgang erzeugen. Wurde z. B. bei mittlerem Tonus ein Tier langsam durch Bestreichen mit Kaltluft abgekühlt, so erhöhte sich zunehmend der Gefäßtonus, die Stromstärke verringerte sich und die jetzt gewonnenen i/P-Kurven verliefen viel flacher als die vorher bei mittlerem Tonus gewonnenen als Ausdruck des nunmehr erhöhten Dehnungswiderstandes. Diese reflektorischen, zentral gesteuerten Kontraktionen stellen einen im Dienste der Temperaturregulation durchaus sinnvollen Vorgang dar, zu dem die Gefäß-

muskulatur allein, ohne zentrale Verbindung oder bei Lähmung der Innervation, nicht oder nur beschränkt imstande ist.

Als eine solche sinnvolle Reaktion muß auch bei mittlerem Tonus die „barynogene Kontraktion“ in höherem Druckbereich betrachtet werden, da durch sie eine übermäßige Dehnung des gesamten Gefäßgebietes mit steigendem Druck vermieden wird. Durch die Erhöhung des Tonus und des Dehnungswiderstandes biegt in diesem Bereich die i/P-Kurve wieder zur Abszisse hin ab.

Demnach liegt der geringste Dehnungswiderstand wie *Fleisch*, *Wezler* und *Sinn*, *Wagner* und *Kapal* und wie auch unsere Befunde zeigten, im Bereich der mittleren physiologischen Blutdruckhöhe. Dadurch kann ohne großen Energieaufwand die Blutzufuhr zu den verschiedenen Gefäßabschnitten reguliert werden.

Diese auf geringsten Energieverbrauch abgestellten Regulationen scheinen jedoch in Widerspruch zu dem großen „Energieverlust“ zu stehen, der von älteren Autoren und scheinbar auch in einem Teil unserer Versuche bei der Entdehnung beobachtet werden konnte. Denn wie vorne bereits angeführt, hatten *McWilliam*, *Reuterwall*, *Wagner*, *Wezler* und *Schlüter* u. a. gefunden, daß isolierte Gefäße bei fallendem Druck weiter waren als bei aufsteigendem Druck. Dieser Dehnungsrückstand sollte durch einen „Energieverlust“ während der Dehnung und durch eine daraus resultierende unvollkommene Elastizität der Gefäße zustande kommen. *Fleisch*²⁷ hatte nun als erster die Gefäße in vivo auf das Maß ihrer Elastizität geprüft und dabei ebenfalls einen wenn auch nur geringen Dehnungsrückstand in allen Gefäßen gefunden. *Wezler*²⁹ dagegen beobachtete und betonte, daß über die Zuordnung der Entdehnungskurve zu der Dehnungskurve in vivo der Kontraktionszustand der Muskulatur der Gefäße entscheidet. Kontrahiert sich nämlich die Muskulatur gegen Ende der Dehnung, etwa in Form der barynogenen Kontraktion bei höheren Drucken, oder im Augenblick der Druckminderung, so werden bei der Entdehnung geringere Stromstärkewerte erhalten als bei der Dehnung und die Entdehnungskurve verläuft flacher als die Kurve der Dehnung, d. h. unter der Dehnungskurve.

Wie wir auch in den hier beschriebenen Versuchen zeigen konnten, entscheidet in der Tat an einem innervierten Gefäßpräparat mit voll funktionstüchtiger Muskulatur einzig und allein der Kontraktionszustand der Gefäßmuskulatur über die gegenseitige Lage der Dehnungs- und Entdehnungskurve. Die passive Elastizität der Gefäßwand kann an einem innervierten Präparat kaum geprüft werden, da die Muskulatur stets „aktiv“ in irgendeiner Weise auf die Veränderungen des Druckes reagiert. So konnte nur in ganz wenigen Fällen eine als echte Hysterese überhaupt deutbare Kurve erhalten werden, weil sich die Gefäßmuskulatur eben nur selten rein passiv gegenüber der Druckabnahme verhielt. Schon der fast rein proportionale Abfall der Stromstärke bei fallendem Druck wie er in Abb. 20 abgebildet ist, bedeutet einen Aktivitätszustand der

Muskulatur. Denn wären die Gefäße rein druckpassiv und elastisch, so könnte die Gefäßmuskulatur nicht dauernd gegen den sinkenden Druck ihre einmal beim höchsten Druckwert eingenommene Weite beibehalten, sondern mit der Druckabnahme müßte auch eine gewisse Verengung der Gefäße infolge elastischer Retraktion einhergehen. In den meisten Fällen aber reagierte die Gefäßmuskulatur ganz ausgesprochen „aktiv“ auf die Drucksenkung, sei es, daß sich die Gefäße auf die Drucksenkung hin noch erweiterten, oder sei es, daß sie sich kontrahierten. Unter welchen Bedingungen nun aber die Gefäßmuskulatur mit einem Tonusnachlaß, wann mit einer Tonuszunahme antwortet, kann noch nicht mit Bestimmtheit gesagt werden. Denn im Verlauf unserer Untersuchungen fanden wir, daß die Gefäßmuskulatur sowohl bei sehr hohem Tonus, z. B. nach einer barynogenen Kontraktion, wie auch bei sehr niederem Tonus mit einer zusätzlichen „überschießenden Tonusminderung“ auf Druckminderung antworten konnte. Auch der umgekehrte Vorgang, die Tonuszunahme auf Druckminderung konnte mit Hilfe unserer Anordnung sowohl bei hohem als auch bei niederem Ausgangstonus registriert werden.

Danach erhebt sich die Frage, ob der von *Fleisch* beschriebene „Energieverlust“ der Gefäße *in vivo* auch in Wirklichkeit eine echte Hysterese ist, oder ob diese nicht auch auf einer aktiven Tonusminderung im Augenblick der Druckminderung beruhen kann. Nach den Angaben der Abbildungen *Fleischs* liegt nun in der Tat das Maximum des Druckanstieges zeitlich weit vor dem der Wandelongation. *Fleisch* vermutet als Ursache der „Hysterese“ „Nachdehnung“, d. h. die Erscheinung, daß das Gefäß nicht sofort bei einer bestimmten Druckbelastung seine größte Weite erreicht, sondern zu seiner endgültigen Dehnung einer längeren Zeit der Druckeinwirkung bedarf. Wie wir aber in den Durchströmungsversuchen mit konstantem Druck zeigen konnten, antwortet das Gefäß *in vivo* auf Druckbelastung weniger mit einem stetigen als vielmehr mehr mit einem rhythmischen Wechsel seiner Weite. Allerdings läuft die Dehnung durch die Pulswelle in kürzerer Zeit ab, als wir sie in unseren Versuchen erzielen, so daß sehr wohl in der über das Druckmaximum hinaus fortgesetzten Dehnung eine passive Nachdehnungserscheinung im Sinne *Fleischs* gesehen werden könnte. Nach unseren Untersuchungen kann eine überschießende Dehnung aber auch auf einen aktiven Tonusverlust im Augenblick der Druckverringering zurückzuführen sein.

Die Verhältnisse liegen offenbar deshalb so kompliziert, weil die Gefäßmuskulatur durch gleitende Tonusänderungen

1. über relativ weite Druckbereiche den Querschnitt der Strombahn konstant halten kann und zwar

- a) sowohl bei ansteigendem (vgl. Abb. 23 B) als auch
- b) bei abfallendem Druck (vgl. Abb. 20).

Dadurch wird eine funktionelle Starrheit der Gefäßbahn und die allgemeine Gültigkeit des Poiseuilleschen Gesetzes vorgetäuscht.

2. über bestimmte Druckbereiche auch ein rein druckpassives Verhalten der Gefäßwand vortäuschen kann und zwar wiederum bei steigendem und fallendem Druck, so daß in einem Fall rein druckpassive (elastische) Dehnung, im anderen reine Entdehnung mit mehr oder weniger vollkommener Elastizität (mit Nachdehnung) vorzuliegen scheint.

Wenn wie im Versuch der Abb. 23 B die i/P -Kurve bei steigendem Druck praktisch auf die Poiseuille-Proportionale zu liegen kommt, so bedeutet dies eine Konstanz des wirksamen Querschnittes der Strombahn von 0—110 mm Hg, demnach eine (mindestens funktionelle) Starrheit der Gefäßbahn und Gültigkeit des Poiseuilleschen Gesetzes in diesem Durchströmungsversuch an einer innervierten Gefäßbahn. Zunächst könnte man daher zu der Folgerung verführt werden, die Gefäßbahn sei im völlig akkommodierten Zustand und habe ihren muskulären Tonus total eingebüßt.

Wenn nun aber nach Denervierung (auf blutige oder pharmakologische Art) eine weitere Versteilerung der anschließend erzielten i/P -Kurve beobachtet wird, so ist der Schluß zwingend, daß vorher der proportionale Verlauf der i/P -Kurve den Akkommodationszustand nur vorgetäuscht hat, in Wirklichkeit aber dadurch zustandekam, daß mit steigendem Druck ein zunehmend wachsender Tonus der Gefäßmuskulatur die druckpassive Dehnung der Gefäße gerade eben quantitativ voll kompensiert hat und dies im ganzen Bereich bis 110 mm Hg.

Kurven solcher Art sind allerdings selten. Außerdem läßt eine genaue Messung der Stromstärke gewisse Abweichungen der i/P -Kurve von der idealen Proportionalen und hieran die etwas schwankende Tonisierung der Gefäßbahn erkennen.

Jedoch ersieht man zugleich, wie bedeutungsvoll gerade die Genauigkeit der Messungen von Druck und Stromstärke, aber auch die Sorgfalt bei der graphischen Darstellung der i/P -Kurven ist. Unangebrachte Großzügigkeit kann hier zur Quelle von Fehlschlüssen werden.

Die Schwierigkeit der Deutung des Verlaufes der Entdehnungskurven und einer echten oder scheinbaren Hysterese sei noch an dem Halbschema der Abb. 25 erläutert, bei dem die Orientierung der verschiedenen Typen von Entdehnungskurven an der Poiseuille-Proportionalen erfolgt.

Kurve 1 kann als Ausdruck elastischer Unvollkommenheit bzw. elast. Nachdehnung gedeutet werden; gegenüber der Dehnungskurve kann eine echte Hysterese bestehen; denn jeder einzelne Kennquerschnitt ist kleiner als derjenige des Höchstwertes M für i und P (vgl. Abb. 8 K₃).

Kurve 2, die (wie in Abb. 20) auf die Poiseuille-Proportionale zu liegen kommt, bedeutet Konstanz des Kennquerschnittes während der ganzen Entdehnung (im ganzen Bereich des fallenden Druckes). Diese könnte durch elastische Nachdehnung nur dann zustandekommen, wenn diese Nachdehnung die elastische Retraktion (infolge Druckminderung) genau kompensieren würde, wozu sich die Nach-

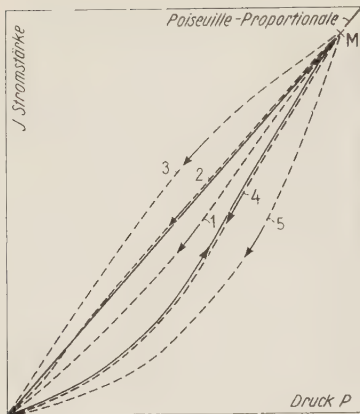


Abb. 25. Halbschema der Deutung der verschiedenen Typen 1 bis 5 (gestrichelt) von „Entdehnungskurven“ der i-p-Beziehung eines innervierten Gefäßgebietes (i-p-Kurven bei fallendem Druck). Ausgezogene Kurve: „Dehnungskurve“ = i-p-Kurve bei steigendem Druck. Ausgezogene Gerade: Poiseuille-Proportionale durch den Maximalwert M für i und P.

dehnung in ihrer Stärke gleitend ändern müßte. Da dies sehr unwahrscheinlich ist, liegt dem Kurvenverlauf 2 höchstwahrscheinlich ein gleitender Tonusverlust der Gefäßmuskulatur der Gestalt zugrunde, daß die mit dem Druckabfall einhergehende elastische Retraktion gerade voll durch einen jeweils graduell entsprechenden Tonusnachlaß der Muskularis ausgeglichen wird.

Kurve 3 kommt durch Kennquerschnitte zustande, die im ganzen Druckbereich höher liegen als der im Punkte M bei maximalem Druck nach der Dehnung erreichte Querschnitt. Da eine die elast. Retraktion soweit überkompensierende elast. Nachdehnung mehr als unwahrscheinlich ist, ist der Verlauf 3 einer Entdehnungskurve (und ähnliche) immer Ausdruck eines überschießenden Tonusverlustes der Gefäßmuskulatur bei Druckabfall (vgl. Abb. 22 a u. b) (u. Abb. 8 K_1 u. K_2).

Kurve 5 bedeutet Tonuszunahme bzw. Kontraktion der Gefäße bei der Entdehnung gegenüber der Dehnung, da während der Phase des fallenden Druckes jeder Wert des Kennquerschnittes der Strombahn niedriger liegt als der am Ende der Dehnung erreichte Maximalwert M und als die gleichen Drucken zugehörigen Q-Werte bei Dehnung. Die Muscularis hat bei der Entdehnung durch Kontraktion Arbeit geleistet, so daß ein „Energiegewinn“ gegenüber der Dehnungsarbeit auftritt, quasi eine „negative Hysterese“ in Erscheinung tritt (vgl. Abb. 18 u. 23).

Kurve 4, eine die Dehnungskurve mehr oder weniger genau deckende Entdehnungskurve (vgl. Abb. 21) kann offenbar nicht, wie zunächst wegen des Fehlens jeder sichtbaren Hysterese anzunehmen nahe liegt, als Ausdruck eines „vollkommen elastischen“ Verhaltens der Gefäßwand gedeutet werden. Denn da die Gefäßwand wie jedes organische Gewebematerial prinzipiell unvollkommen elastisch ist und da sogar isolierte Gefäße im vollständig akkommodierten (tonuslosen) Zustand noch einen Arbeitsverlust von etwa 30 % in einem

Dehnungszyklus zeigen (Wezler und Schlüter³⁾), so kann bei einer S-förmigen i/P-Kurve im Dehnungsversuch, die eine mittlere Tonus-höhe der Gefäßmuskulatur beweist (vgl. Wezler-Sinn³⁵⁾), keinesfalls eine „vollkommene Elastizität“ der Gefäßwand vorliegen, im Gegenteil müßte bei der Entdehnung ein größerer Arbeitsverlust (von 50—70 %) im Sinne einer ausgeprägten Hysterese erwartet werden. Wenn sie tatsächlich wie in den 2 Versuchen der Abb. 21 nicht beobachtet wird, so kann dies nur bedeuten, daß auch schon bei Kurventyp 4 eine aktive gleitende Tonuserhöhung der Gefäßmuskulatur bei der Entdehnung die Nachdehnung bzw. die unvollkommene elastische Retraktion ausgeglichen und die Hysterese der Gefäßwand im Dehnungszyklus aktiv kompensiert hat, so daß die Entdehnungskurve mit der Dehnungskurve zusammenfällt.

Alle theoretisch möglichen und im Experiment daher zu erwartenden Typen von i/P-Kurven bei Dehnung und Entdehnung der Strombahn, d.h. bei steigendem und fallendem Druck wurden demnach, wie gezeigt, an dem künstlich durchströmten Gefäßpräparat des Kaninchenohrs mit erhaltener Innervation auch tatsächlich von uns beobachtet und darüber hinaus noch eine größere Mannigfaltigkeit von Kurventypen, die durch Variationen der Haupttypen hauptsächlich infolge gradueller Unterschiede der gleitenden und rhythmischen Tonusänderungen bedingt sind.

Aus allen diesen Versuchen geht hervor, in welch starkem Maße die Höhe des Gefäßmuskeltonus entscheidenden Einfluß auf die Dehnbarkeit, den Strömungswiderstand und damit auf die Durchflußmenge eines innervierten Gefäßes hat. Druckproportionalität der Stromstärke, wie sie nach dem Poiseuilleschen Gesetz zu fordern wäre, besteht im Kreislauf nicht, ebensowenig wie die Dehnung eines Gefäßes immer stetig verläuft. Ein Wechsel des Tonus bei verschiedenen Druckhöhen kennzeichnet das Bild der i/P- bzw. r/P-Kurve eines innervierten Gefäßpräparates. Deswegen ist auch in den seltensten Fällen eine reine Kontraktion oder Dilatation als Reaktion zu registrieren, sondern meist stellen rhythmische Änderungen, in denen Kontraktion und Dilatation dauernd wechseln, die Antwort der Gefäßmuskulatur auf einen Dehnungsreiz dar (vgl. auch K. Wezler^{49, 50)}).

Die S-förmig verlaufende Dehnungskurve, bei der der lineare, steile Anstieg der Stromstärke im Bereich des normalerweise herrschenden Blutdruckes lag, stellt auch in unseren Versuchen die häufigste Form der i/P- bzw. Q/P-Kurve dar. Sie ist demnach auch nach unseren Befunden bei mittlerem Tonus als die „Normalform“ einer Dehnungs- und Entdehnungskurve zu bezeichnen, so daß normalerweise die Gefäße sich in einem Zustand befinden, bei dem der Dehnungswiderstand am geringsten ist.

Eine weitere, hier nicht näher zu behandelnde Frage betrifft die Bedeutung der beschriebenen Aktivitätsformen der

Gefäßmuskulatur im Rahmen der „normalen“ Regulationsvorgänge im Kreislauf des intakten Organismus. Sicher dürften nicht alle Erscheinungsformen dieser Aktivität eine gleich große physiologische Rolle spielen.

Praktisch wichtig dürfte die Darstellung und Unterscheidung der verschiedenen Aktivitätszustände vor allem auch für jede feinere Analyse der Gefäßwirkungen von Hormonen, Pharmacis und des vegetativen Nervensystems sein.

Unseres Erachtens sind sie auch bedeutungsvoll als Elementarvorgänge für eine weitere Klärung der in den Problemkreisen der „Reaktionsumkehr“, der vegetativen Umstimmung“ und des „Ausgangswertgesetzes“ beobachteten Kreislaufphänomene (vgl. Wezler⁵¹).

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst der wesentliche Unterschied zwischen einem isolierten, denervierten Gefäßpräparat und einem innervierten Gefäß aufgezeigt. Bei ersterem tritt nach längerer Druckbelastung der Zustand der „Akkommodation“ ein, bei dem die Muskulatur als Dehnungsbegrenzer völlig ausgeschaltet ist, während nach unseren Befunden ein innerviertes Gefäß diesen Zustand nie erreicht. Am innervierten Gefäß entscheidet immer die Höhe des Muskeltonus über das Maß der Gefäßdehnung und damit über die Höhe des Durchflußvolumens. Dabei kann der Tonus so hoch sein, daß trotz sehr hoher Drucke, die das physiologische Maß bei weitem überschreiten, kein Flüssigkeitsdurchtritt durch die Gefäße erfolgt. Zum anderen kann er aber auch so weit verringert werden, daß bereits bei relativ niederen Drucken ein Großteil des Minutenvolumens durch einen einzelnen Gefäßabschnitt hindurchzutreten vermag. Es wird weiter darauf hingewiesen, daß rhythmische Änderungen der Gefäßweite und des Tonus entsprechend den Anschauungen Wezlers^{49, 50} einen physiologischen Elementarvorgang darstellen. Dadurch wird auch ein ausgesprochen unstetiger Verlauf der i/P - und Q/P -Kurven eines innervierten Präparates verursacht, im Gegensatz zu den meist stetigen Kurven eines isolierten, denervierten Gefäßpräparates. Wie weiter gezeigt werden konnte, entscheidet über die Zuordnung der Entdehnungskurve zur Dehnungskurve der Kontraktionszustand der Gefäßmuskulatur im Augenblick der Druckminderung. Auf Druckminderung kann sich ein Gefäß sowohl kontrahieren wie dilatieren, so daß der aus der Elastizitätslehre entlehene Begriff der Hysterese, als Ausdruck einer nicht vollkommenen Rückbildung der einmal erfolgten Dehnung, nicht ohne weiteres auf die nicht vollkommen elastischen, nicht rein druckpassiven Gefäße angewendet werden kann.

Auch nach unseren Untersuchungen stellt die S-förmig verlaufende Dehnungs- und Entdehnungskurve den „Normaltyp“ solcher Kurven bei mittelhohem Tonus dar, so daß sich die Gefäße in vivo bei normalhohem Blutdruck in einem Zustand befinden dürften, in dem der Dehnungswiderstand sehr gering ist. Dadurch wird eine Änderung der Stromstärke in den einzelnen Gefäßgebieten mit einem Minimum an Energieaufwand ermöglicht.

Summary

Perfusing pressure p and flow i were measured simultaneously on the innervated, artificially perfused rabbit ear. The various forms of activity of the vessel musculature, — i.e. sliding and rhythmic changes of tone, barynogenous

contraction, overshooting loss of tone, etc. — are analysed by way of the great variety of pressure-flow curves, found under various conditions, especially with increasing and decreasing pressure.

Résumé

La grandeur du courant i et la pression de courant p sont mesurées à l'oreille du lapin innervé et artificiellement parcouru par le sang. Les formes diverses de l'activité de la musculature des vaisseaux — c'est à dire les changements glissants et rythmiques du tonus, la contraction barynogène, la perte excédante du tonus — sont analysées en vue de la grande variabilité des courbes i — p sous les conditions diverses, particulièrement à pression ascendante et descendante.

Schrifttum

- 1 Benninghoff, A., Möllendorfs Hdb. d. Anat., Bd. 7. Berlin — 2 McWilliam, Proc. Roy. Soc. **70** (1902): 109 — 3 Wezler, K. u. F. Schlüter, Die Querdehnbarkeit kl. Art. vom muskul. Typ. Verh. Akad. Lit., Mainz 1954 — 4 Wertheim, Ann. chem. et phys. 3c Serie, **21** (1847): 385 — 5 Roy, Ch. S., J. Phys. **3** (1880): 124 — 6 Zwaardemaker, Wbl. Ned. tschr. geneesk. **24** (1888): 61 — 7 Pommrich, Inaug. Diss. Gießen 1910 — 8 Straßburger, Dtsch. Arch. klin. Med. **91** (1907): 378 — 9 Reuterwall, Virchows Arch. **239** (1922): 363 — 10 Hwiliwitzkaja, Virchows Arch. **261** (1926): 543 — 11 Wezler, K. u. Böger, Erg. Physiol. **41** (1939): 359 — 12 Bayliß, J. Physiol. **28** — 13 Biedermann, W., S. ber. Akad. Wiss., Wien, Math.-naturw. Kl. III, **89** (1884): 6 — 14 Wacholder, Pflügers Arch. **190** (1921): 222 — 15 Monnier, M., Helvet. physiol. pharmacol. acta **1** (1943): 249; ders., ebda. **2** (1944): 279 — 16 Hill, A. V., Erg. Physiol. **1923**: 152 — 17 Postma, N., Proc. Nederl. Akad. van Wetenschappen **45** (1942): 7 — 18 Meyer, O. B., Zschr. Biol. **48** (1906): 282; ders., ebda. **61**, 1913 — 19 Müller, F., Arch. Anat. Physiol., Suppl. **1906**: 411 — 20 Full, H., Zschr. Biol. **61**, 1913 — 21 Straub, W., Pflügers Arch. **103** (1904): 429; ders., ebda. **86** (1901): 304 — 22 Greven, K., Klin. Wschr. **29**, 41/42: 685 — 23 ders., Zschr. Biol. **103**: 301, 195 — 24 Siccardi, P. D. u. L. Lorredan, Zschr. allg. Physiol. **15** (1913): 84 — 25 Magnus, G., Pflügers Arch. **102** — 26 Günther, Zschr. Biol. **65** (1915): 401 — 27 Fleisch, A., Pflügers Arch. **174** (1919): 177; ders., ebda. **180** (1920): 38 — 28 Wagner, R., Zschr. Biol. **88** (1928): 25; ders., Zschr. Kreislforsch. **27** (1935): 721 — 29 Wezler, K., S. ber. Ges. Morph., München 1935 — 30 Whittaker u. Winton, J. Physiol. **78**, 1933 — 31 Pappenheimer u. Mitarb., Amer. J. Physiol. **137**: 187 — 32 Green, H. D. u. Mitarb., Amer. J. Physiol. **141** (1944): 518 — 33 Folkow, B., Arch. Phys. Scand. Stockholm **27** (1952): 118 — 34 Levy, M. N. u. Mitarb., Circul. Res. **11** (1954): 372 — 35 Wezler, K. u. W. Sinn, Das Strömungsgesetz des Blutkreislaufes. Editio Cantor 1954 — 36 Schönbach, G., Zschr. exper. Med. **127** (1956): 517 — 37 Wezler, K., Ronas Ber. ges. Physiol. **148** (1952): 366 — 38 Goltz, F., Zbl. med. Wiss. **1877** — 39 Wagner, R. u. E. Kapal, Zschr. Biol. **104** (1951): 169; dies., ebda. **105** (1952): 263 — 40 Frank, O., Zschr. Biol. **71/72**: 255 — 41 Bernhard, Cl., Gaz. médecin, Paris **1852** — 42 Lewatscheff, Virchows Arch. **92**, 1883 — 43 Lapinsky, M., Zschr. Klin. Med. **38** — 44 Gellhorn, E., Permeabilitätspathologie. Berlin 1929 — 45 Alpern, D., Pflügers Arch. **215** (1926): 261 — 46 Duisberg u. Schröder, Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände. Leipzig 1944 — 47 Dalla Torre, Arch. Kreislforsch. **12** (1943): 192 — 48 Wezler, K., Anästhesist **7** (1958): 118 — 49 ders., Ronas Ber. ges. Physiol. **135** (1949): 461 — 50 ders., Regensb. Jb. ärztl. Fortb. **3**, 1953/54 — 51 ders., Organismen und Umwelt. Dresden 1939; ders., Pflügers Arch. **244** (1941): 622 — 52 ders., Acta neuroveget. 1958 (im Druck)

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

Die Zeitkurve der Aktivierung beim Vorhof des Kaltblüters * **

Von H. Reichel und A. Bleichert

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 27. September 1958

In vorausgegangenen Mitteilungen (Bleichert und Reichel 1957, Reichel und Bleichert 1958) haben wir über den zeitlichen Verlauf der Aktivierung beim Skelett- und Herzmuskel (Ventrikel) berichtet. Da wir uns dabei auf Untersuchungen von A. V. Hill (1951, 1953), Ritchie (1955) usw. bezogen haben, erscheint es uns notwendig, den Begriff der Aktivierung gegenüber dem von der Hüllschen Schule als „active state“ bezeichneten Zustand abzugrenzen. Der „active state“ von A. V. Hill (1951, 1953) ist eng mit den tatsächlichen oder scheinbaren Veränderungen der Dehnbarkeit gekoppelt: wird ein Skelettmuskel im ersten Drittel des Anstiegs einer isometrischen Kontraktion plötzlich gedehnt, so steigt die Spannung steil an und hält sich über eine begrenzte Zeit auf einem hohen Wert (sog. Plateau), der etwa so groß ist wie die Tetanusspannung. Da diese Spannung wesentlich höher liegt als bei einer entsprechenden Dehnung des ruhenden Muskels, wird angenommen, daß die kontraktilen Proteine im nicht erregtem Zustand plastisch seien und die Ruhespannung von parallel elastischen Elementen getragen werden. Deshalb wird der „active state“ definiert als „diejenige Spannung, die die kontraktilen Ketten zu einem bestimmten Zeitpunkt entwickeln oder ohne Verlängerung eben noch tragen können“ (Wilkie 1956). Sinngemäß wäre dann die Zeitdauer des „active state“ diejenige Zeit, in der die kontraktilen Ketten überhaupt Spannung tragen können. Nach früheren Untersuchungen besteht jedoch für die Annahme eines parallel-elastischen Elementes im physiologischen Dehnungsbereich keine Notwendigkeit, zumal im Herz-

* Herrn Professor Dr. R. Wagner zum 65. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

** Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für Unterstützung der Arbeit.

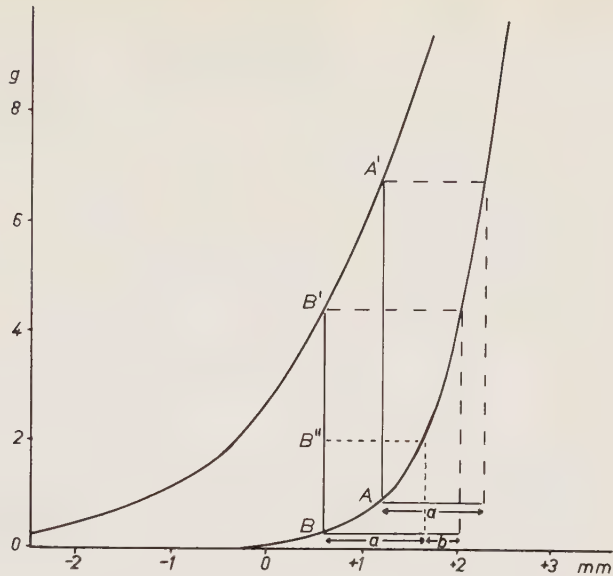


Abb. 1. Längenspannungsdiagramm (Herzstreifen, Frosch). Untere Kurve: Ruhedehnungskurve, obere Kurve: isometrische Maxima. 1. Isom. Kontraktion von Punkt A nach A'. Innere Verkürzung der kontraktilen Elemente = waagrechter Abstand des Punktes A' von der Ruhedehnungskurve (a). 2. Isom. Kontraktion nach Entdehnung von A nach B. Isometrisches Maximum B'. Innere Verkürzung = Strecke a + b. Zusätzliche Aktivierung = innere Verkürzung b oder in Spannungseinheiten: Strecke B' B''.

muskel auch die dynamisch gemessenen Dehnbarkeiten im Ruhe- und Kontraktionszustand übereinstimmen. Unser Verfahren hat daher nur formale Ähnlichkeit mit der von Ritchie (1955) angegebenen Methode der plötzlichen Entdehnung zur Bestimmung des „active state“ nach der oben gegebenen Definition. Die von uns als Aktivierung bezeichnete Größe ist die Differenz zwischen der Spannung, die der Muskel nach einer Entdehnung im sog. Recoverygipfel erreicht, und der Spannung, die er bei gleichbleibender innerer Verkürzung der kontraktilen Elemente erreicht hätte. Diese Differenz erklärt sich aus der Tatsache, daß die Verkürzung der kontraktilen Elemente während der isometrischen Kontraktion längenabhängig ist und mit abnehmender Länge zunimmt. Abb. 1 erlaubt die Definition und Berechnung an Hand eines Längenspannungsdiagramms. Die durch die Entdehnung veranlaßte zusätzliche Aktivierung bleibt nicht über den ganzen Ablauf der Kontraktion dieselbe, sondern nimmt in einer für jede Muskelart typischen Weise ab. Die größte Aktivierung wird gemessen, wenn der Muskel vor oder während der Latenzzeit entdehnt wird. Beim Skelettmuskel fällt die Zeitkurve der Aktivierung ohne Plateau steil ab, beim Herzventrikel läßt sich dagegen stets ein mehr oder weniger ausgebildetes Plateau nachweisen, das fast über die ganze Anstiegszeit andauern kann (Reichel und Bleichert 1957). Beide Formen zeigen eine gewisse, wenn auch nur qualitative Parallelität zu dem aus der Literatur bekannten zeitlichen Ablauf des

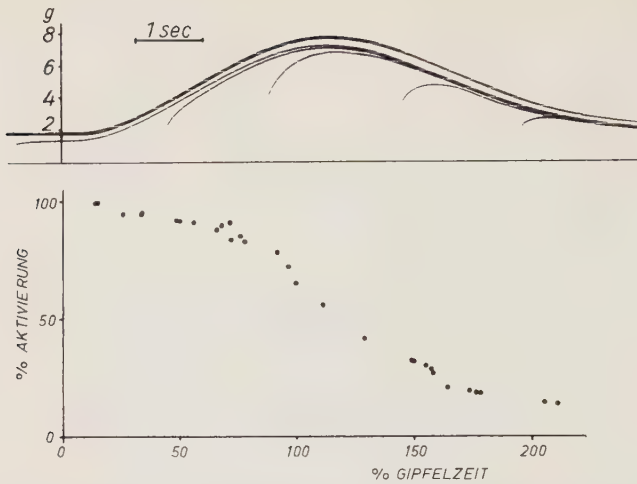


Abb. 2 a). Originalkurve, Streifenpräparat, linker Vorhof von *test. graeca* künstl. gereizt. Reizabstand 27 sec, Temperatur $8,6^{\circ}$, Ausgangslänge $l_0 = 20$ mm, Längenänderung $l = 0,4$ mm $= 2\%$ l_0 , Gewicht 120 mg. b) Meßpunkte der zusätzlichen Aktivierung in Abhängigkeit von der Zeit.

monophasischen Aktionspotentials. Da beim Vorhof ein monophasisches Aktionspotential ohne Plateau, doch mit relativ langsamer Repolarisationsphase beschrieben wird (s. Weidmann 1956), haben wir auch den Vorhof auf den zeitlichen Ablauf der Aktivierung geprüft. Über diese Versuche wird im folgenden berichtet.

Methode

Die Methode ist dieselbe wie in der bereits veröffentlichten Arbeit (Reichel und Bleichert 1958). Untersucht wurden künstlich gereizte und spontan schlagende Streifenpräparate vom Vorhof von *testudo graeca*, *rana esculenta* und *rana temporaria* (Reiz- bzw. Schlagabstand 5—27 sec, innerhalb einer Versuchsreihe konstant). Die Versuchstemperatur beträgt $0-12,5^{\circ}$ C; die Längenänderungen liegen zwischen 1—2 % der Ausgangslänge. Die Versuche werden nach dem früher für den Herzmuskel bereits angegebenen Verfahren ausgewertet (Bleichert und Reichel 1957). Auch am Vorhof ist die Dehnbarkeit im Ruhe- und Kontraktionszustand bei gleicher Spannung dieselbe. Bei den spontan schlagenden Präparaten wurden die einzelnen Kontraktionskurven vor der Auswertung übereinander kopiert. Im ganzen wurden 12 Versuche durchgeführt, und zwar 7 am Frosch- und 5 am Schildkrötenvorhof.

Ergebnisse

Abb. 2 zeigt das Beispiel einer Originalkurve von einem künstlich gereizten Präparat (*testudo graeca*) mit der aus diesem Versuch errechneten Zeitkurve der Aktivierung.

Abb. 3 zeigt die Zeitkurve der Aktivierung aus sämtlichen Versuchen. Der für den Vorhof typische Verlauf kehrt in allen Fällen mit beträcht-

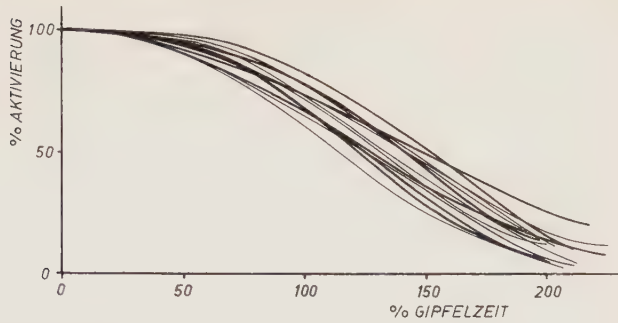


Abb. 3. Zeitkurven der zusätzlichen Aktivierung von allen Versuchen. 12 verschiedene Präparate, — Schildkrötenversuche, — Froschversuche.

licher Streuung der Einzelkurven wieder: die Kurve hat ein relativ kurzes Plateau, das 30—50 % der Anstiegszeit dauert; sie fällt mit erst zunehmender, dann abnehmender Steilheit ab und läuft flach gegen Null ein. Auch gegen Ende der Erschlaffung ist in der Regel noch eine geringe Aktivierung nachweisbar. Der Wendepunkt liegt bei 120—180 % der Anstiegszeit.

Diskussion

Die Aktivierungskurve des Vorhofs weicht deutlich von den bisher beschriebenen Kurven des Ventrikels und Skelettmuskels ab. Auch hier läßt sich eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Verlauf des monophasischen Aktionspotentials feststellen. Über die mögliche Relation zwischen Aktivierung und Aktionspotential wird an anderer Stelle berichtet.

Wir sind vorerst nicht in der Lage aus dem Verlauf der Aktivierungskurve den Verlauf der Kontraktionskurve in allen Einzelheiten zu konstruieren. Dies ist schon deswegen nicht möglich, weil wir mit unserer Methode nur relative Aktivierungswerte bestimmen können. Außerdem besteht kein Zweifel, daß der Ablauf einer Zuckungskurve auch noch

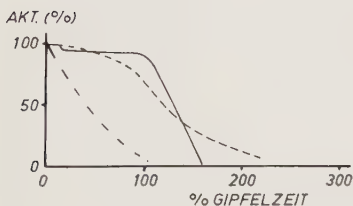
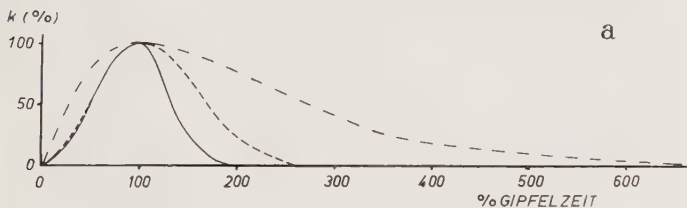


Abb. 4 a). Relativer zeitlicher Kontraktionsverlauf bei der isometrischen Zuckung von Skelettmuskel (---), Vorhofsmuskel (- - -) und Herzmuskel (—). b) Zeitverlauf der Aktivierung zu den Kurven der Abb. 4 a). Gleiche Zeichen wie Abb. 4 a).

von anderen Parametern beeinflusst wird. Trotzdem ergibt sich aus vergleichenden Untersuchungen des Aktivierungsablaufs in verschiedenen Präparaten ein Anhalt für den zeitlichen Ablauf der Kontraktion: mit zunehmender Dauer der vollen Aktivierung muß die Anstiegszeit relativ zur Erschlaffungszeit verlängert werden. Tatsächlich ist das Verhältnis der Anstiegszeit zur Erschlaffungszeit beim Herzventrikel (langes Plateau) am größten, beim Skelettmuskel (kein Plateau) am kleinsten (Abb. 4). Die Erschlaffung des Vorhofs dauert relativ zur Anstiegszeit kürzer als die des Skelettmuskels, aber länger als die des Ventrikels, wie auf Grund des kurzen Plateaus auch zu erwarten ist.

Summary

The course of activation of the auricle of the frog and of the turtle has been determined experimentally by means of a method described previously. In contradiction to the results obtained by experiments performed on the ventricle, the time-curve of the activation of the auricle does not show a plateau but decreases continuously to zero up to the end of the relaxation. The time course of the activation and the action-potential seem to be related according to the results obtained by experiments performed on the auricle and the ventricle.

Résumé

On détermine expérimentalement à l'aide d'une méthode déjà décrite l'allure de la courbe d'activation en fonction du temps, des oreillettes de grenouilles et de tortues. Cette courbe, au contraire de celle du ventricule, n'a aucun plateau et retombe toujours à zéro à la fin de la détente musculaire. Les résultats obtenus au ventricule et à l'oreillette permettent de supposer une relation entre l'allure de la courbe d'action en fonction du temps et le potentiel d'action.

Schrifttum

Bleichert, A. u. H. Reichel, Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forschg. 1957: 356 — Hill, A. V., Proc. Roy. Soc., London Biol. Sc. 138 (1951): 329 — ders., ebda., 141 (1953): 498 — Reichel, H. u. A. Bleichert, Pflügers Arch. Physiol. 265 (1957): 416 — dies., Naturwiss. 44 (1958): 123 — Ritchie, J. M., Physiol. 126 (1955): 155 — Weidmann, S., Die Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser. Bern 1956 — Wilkie, D. R., Brit. Med. Bull. 12 (1956): 177

*Aus der I. Universitäts-Frauenklinik München
(Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach)*

Die Dehnbarkeit von Uterusmuskulatur in verschiedenen Funktionszuständen * **

Von F. Zimmer, E. Kalhammer und P. Chiancone

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 15. Oktober 1958

Die Eigenschaften des Myometriums unter verschiedenen Bedingungen und vor allem während der Schwangerschaft sind noch nicht ausreichend untersucht worden. Im besonderen ist die Größenzunahme des Uterus nach den bisherigen Erkenntnissen kaum zu erklären. Zweifellos ist die Hypertrophie und Hyperplasie der Uterusmuskulatur mit einem echten Längen- und Dickenwachstum verbunden und einer der wesentlichen Gründe für die Größenzunahme. Dabei bleibt aber die Frage offen, ob nicht die Uterusmuskulatur auch ihre elastischen Eigenschaften im Lauf des Wachstums unter der Wirkung der Schwangerschaftshormone ändert.

Frühere Versuche, die elastischen Eigenschaften von Muskelgewebe hormonell zu beeinflussen, haben zu negativen Resultaten geführt. Acetylcholin und Adrenalin, die sich am Froschherzen als starke inotrope Wirkstoffe erwiesen, ändern die elastische Dehnbarkeit der Muskelfasern nicht (s. Reichel). Die Möglichkeit, Kontraktilität und Elastizität getrennt zu beeinflussen, rechtfertigt die Vorstellung, daß die Proteinketten außer den aktiven kontraktilen Elementen auch „passive“ elastische Serienelemente enthalten (s. Reichel).

An dem glatten Schließmuskel von *Pinna nobilis* hat sich die Modellvorstellung durch die Tatsache erhärten lassen, daß die elastische Dehnbarkeit unabhängig von der jeweiligen Tonuslänge ist. Am Uterusmuskel des Kaninchens haben wir gleichlautende Befunde erheben können. Eventuell plastische Dilatationen des schwangeren Uterus im Verlauf des Größenwachstums können also nicht die Ursache von Änderungen der elastischen Dehnbarkeit sein, deren Träger die elastischen Serienelemente sind.

* Herrn Professor Dr. R. Wagner zum 65. Geburtstag gewidmet.

** Für die Unterstützung der Arbeit durch die Deutsche Forschungs-Gemeinschaft sei an dieser Stelle nochmals besonders gedankt.

Zur Messung solcher Änderungen bedienten wir uns derselben Methode, die *Reichel* und Mitarbeiter am Skelett- und Herzmuskel angewandt haben.

Methodik

Als Versuchspräparate dienten uns Uterusmuskelringe von Kaninchen. Die Tiere entstammten nicht ein und derselben Zucht und gehörten verschiedenen Rassen an. Ihr Alter und Gewicht war different. Gewonnen wurden die Präparate durch Hysterektomia abdominalis oder Tötung des Tieres.

Das Prinzip der von *Reichel*, *Zimmer* und *Bleichert* für die Herz- und Skelettmuskelversuche verwandten Methode wurde erstmals von *Gasser* und *A. V. Hill* bei Untersuchungen des „Release-Recovery-Phänomen“ beschrieben. Der isometrisch aufgehängte Muskel wird auf verschieden hohem Spannungsniveau jeweils einer einmaligen, plötzlichen Entdehnung um immer dieselbe Länge unterzogen. Das Verhältnis der vorgenommenen Längenänderung zum aufgetretenen Spannungsabfall ist ein Maß für die Dehnbarkeit des Muskels (s. *Reichel*).

Die Versuchsanordnung bestand aus einem Tensiometer mit Registrierung (s. Abb. 1). Der Muskel befindet sich in isometrischer Anordnung zwischen einer Blattfeder (13), die gleichzeitig als Spannungsmesser dient und einem Längenhebel (8), der zur Registrierung der Länge verwandt wird. Ein Ende des Längenhebels ist an einem Metallblock fixiert, das andere, das die untere Befestigungsvorrichtung für das Präparat trägt, sitzt verstellbar auf einem Exzenter (3), dessen Achse (2) über eine Schleifkupplung mit einem Elektromotor in Verbindung steht. Ein Arretierungshebel (16) hindert die Exzenterachse bei laufendem Motor an der Rotation. Bei Lösung der Arretierung wird die Achse um einen bestimmten Winkelausschlag in einer Richtung bis zu einem Anschlag (18) bewegt.

Aus der sinusförmigen Bewegung, die der Längenhebel bei einer Achsendrehung um 360° beschreiben würde, wird ein einstellbarer Teil herausgegriffen. Man erhält so eine nach Zeit und Größe exakt definierte Bewegung des Längenhebels, die im Experiment zur „momentanen Verkürzung“ der bestehenden Muskellänge um immer denselben Betrag verwandt wird. Der Exzenter wird in unseren Experimenten so eingestellt, daß die Längenänderung $\Delta l = 0,3 \text{ mm}$ betrug. Das entspricht etwa 5 % der durchschnittlichen Ausgangslänge unserer Muskelringe. Der Verkürzungsvorgang dauerte $1/40$ Sekunden.

Das Muskelpräparat wird von einem Glaszylinder umgeben, der nach unten durch einen Kondomgummi verschlossen ist und mit *Fleischscher* Lösung gefüllt wird. So befindet sich der Muskel während des Experimentes in isotonischer Salzlösung, die ständig von Sauerstoff durchperlt wird. Die Temperatur der Lösung wird durch eine Heizschlange (12) dauernd konstant körpertemp gehalten. Die Heizschlange ist an die Umlaufpumpe eines Thermostaten angeschlossen. Länge und Spannung werden optisch registriert. Kleine Spiegel (14, 7) an Blattfeder und Längenhebel werfen den Lichtstrahl von Spallampen in ein *Hellige*-Kymographion zur photographischen Aufzeichnung von Spannung und Länge. Die Zeitschreibung erfolgt automatisch durch das Kymographion.

Zu Beginn des Experimentes wird die Ausgangslänge l_0 bestimmt, indem der anfangs schlaff aufgehängte Muskel ganz langsam gedehnt wird. Beim ersten Auftreten eines Spannungsausschlages liest man den Abstand zwischen oberer und unterer Aufhängung in Millimeter auf einer eingebauten Meßuhr ab.

Wir unterzogen anschließend den Muskelring einer gründlichen Vordehnung, um die Verfälschungen der Versuchsergebnisse durch plastisches Nachgeben auszuschalten. Erst wenn ein Spannungsniveau von etwa 100 g über längere Zeit

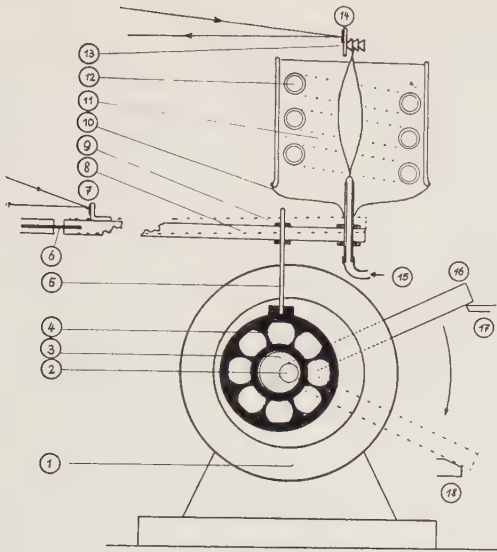


Abb. 1. Schema der Versuchsanordnung. 1 Achsenlager, 2 Achse, 3 Exzenter, 4 Kugellager, 5 Stahldraht, 6 Blattfeder zur Fixierung des Längenhebels, 7 Spiegel (Länge), 8 Längenhebel, 9 Stellschrauben, 10 Kondomgummi, 11 Glaszylinder mit Ringerlösung gefüllt, 12 Heizschlangen, 13 Blattfeder als Spannungsschreiber, 14 Spiegel (Spannung), 15 Sauerstoffzuführung, 16 Arretierungshebel, 17 elektromagnetische Arretierung, 18 Anschlag. (Nach Reichel, Zimmer und Bleichert.)

ohne wesentlichen Spannungsverlust gehalten wird, beginnt das eigentliche Experiment. Die Kohäsionsgrenze lag im allgemeinen bei etwa 130 g.

Registriert wird der Spannungsabfall Δk bei einer plötzlichen Entdehnung des Muskelringes um $\Delta l = 0,3 \text{ mm}$ auf verschiedenem Spannungsniveau. Von hoher Spannung ausgehend werden immer niedrigere Werte untersucht. Auf diese Weise kann der Einfluß einer eventuell noch verbliebenen Plastizität ausgeschaltet werden. Man erhält Kurven, wie sie in Abb. 2 und 3 abgebildet sind.

Bei der Auswertung mißt man die Größe von k_1 (Abstand der Spannungskurve vor der Entdehnung von der 0-Linie) und die Größe k_2 (Abstand der Spitze der Spannungszacke direkt nach der plötzlichen Entdehnung von der 0-Linie) und erhält aus

$$k_1 - k_2 = \Delta k$$

den jeweiligen Spannungsabfall Δk .

Die ermittelten Millimeter-Meßwerte aus den Originalkurven werden nach Eichkurven in Gramm umgerechnet.

Auf diese Weise wurde das Myometrium von 14 nicht trächtigen geschlechtsreifen Kaninchen, 5 schwangeren und 5 kastrierten Kaninchen untersucht.

Ergebnisse

Die Abb. 2 a und b zeigen Originalkurven, wie sie bei den einzelnen Versuchen wiederholt für verschiedene Spannungsstufen aufgezeichnet wurden. Beide Kurven stammen von demselben Versuch, sie wurden bei verschieden hoher Spannung aufgenommen, im ersten Fall beträgt die Ausgangsspannung 85 g, im zweiten Fall 46 g. Man sieht deutlich, wie bei gleicher Längenänderung der Spannungsabfall bei b, entsprechend der niedrigeren Ausgangsspannung kleiner ist, als bei a. Die nach dem Spannungsabfall auftretenden Prellungen sind für das Experiment unbedeutend. Bei dem darauf folgenden leichten Spannungsanstieg handelt

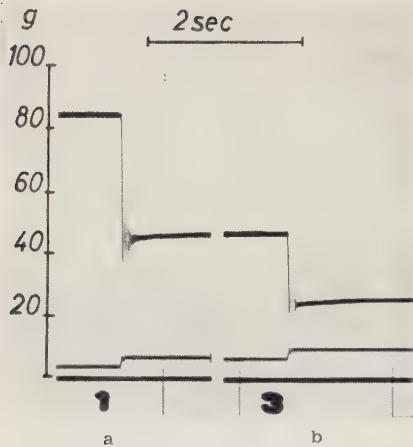


Abb. 2 a/2 b. Originalkurven einer einmaligen plötzlichen Entdehnung bei zwei verschiedenen Ausgangsspannungen. Von oben nach unten: Spannungskurve — Längenkurve — 0-Linie.

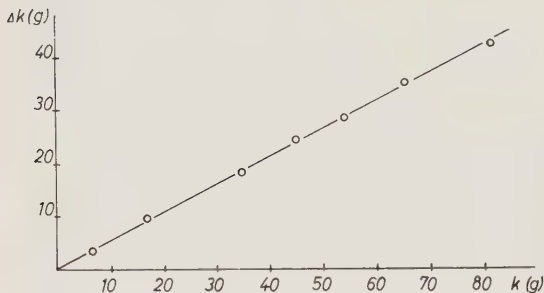


Abb. 3. Steifheit $\Delta k/\Delta l$ als Funktion der Ausgangsspannung k .

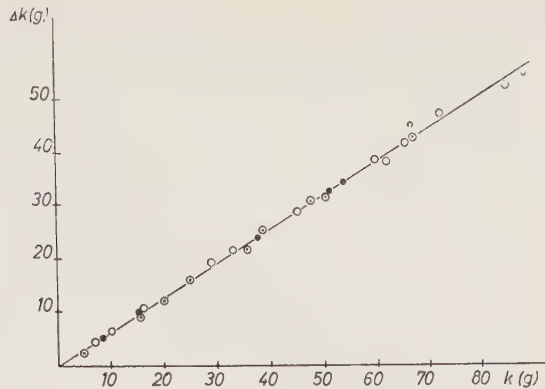
es sich um eine elastische Nachwirkung. Die Längenänderung ist aus der gleichzeitig registrierten Längenkurve ersichtlich, die in allen Fällen denselben Niveau-Unterschied aufweist.

Stellt man den Spannungsabfall Δk als Funktion der jeweiligen Ausgangsspannung k graphisch dar, so erhält man die Meßpunkte einer Kurve, wie sie im Diagramm Abb. 3 dargestellt ist. Die Meßpunkte dieser Kurven wurden immer aus drei Serien von „plötzlichen Entdehnungen“ bei stufenweiser Entdehnung gewonnen. Verbindet man die Kurvenpunkte miteinander, so erhält man nahezu eine Gerade. Es ist üblich, in diesen Diagrammen der Einfachheit halber die reziproken Werte der Dehnbarkeit, nämlich die Steifheit $\Delta k/\Delta l$ aufzuzeichnen.

In allen Experimenten, ob es sich um Muskulatur geschlechtsreifer Tiere, von Schwangeren oder Kastraten handelte, erhielten wir grundsätzlich eine fast lineare Funktion. Unterschiede zwischen den einzelnen Kurven bestehen lediglich bezüglich der Steilheit.

Eine Voraussetzung für den Vergleich der Dehnbarkeit verschiedener Präparate untereinander ist die Bedingung, daß die verschiedenen Dimensionen der einzelnen Versuchspräparate ohne Einfluß auf die für einen Vergleich herangezogenen Meßwerte bleiben. Die Unterschiede der Ausgangslängen unserer Präparate waren so gering ($< 10\%$ der Aus-

Abb. 4. Steifheit $\Delta k/\Delta l$ als Funktion der Ausgangsspannung k für 3 Präparate mit verschiedenem großem Querschnitt.



gangslänge), daß sie unberücksichtigt bleiben konnten. Der Querschnitt der Präparate konnte aber beim Abschneiden vom Uterus nicht gleich groß gehalten und im Experiment nicht exakt bestimmt werden. Deshalb untersuchten wir in Vorversuchen den Einfluß des Querschnittes auf die Dehnbarkeit von Muskelpräparaten. Von ein und demselben Uterus wurden 2 Muskelringe getrennt untersucht. Der Querschnitt des zweiten Präparates war doppelt so groß als der des ersten. Es zeigte sich, daß beide die Dehnbarkeit dieser Muskelpräparate darstellenden Kurven dieselbe Anstiegssteilheit haben und deckungsgleich verlaufen. Bestimmt man im Anschluß daran die Dehnbarkeit beider Präparate gleichzeitig, wobei der Querschnitt dieses „Doppelpräparates“ der Summe der Querschnitte beider Ausgangspräparate entspricht, so ist diese genau so groß, wie bei der getrennten Untersuchung (s. Abb. 4). Damit kann gezeigt werden, daß der Querschnitt eines Muskelpräparates keine wesentliche Rolle bei der Bestimmung der Dehnbarkeit spielt und außer Acht gelassen werden kann. Die Dehnbarkeit entspricht einer Materialkonstanten. Diese Befunde zeigen, daß sich die oben beschriebene Methode für vergleichende Elastizitätsuntersuchungen an verschiedenen Uteruspräparaten eignet.

Vergleicht man die Dehnbarkeit des Myometriums der verschiedenen Tiere, indem man die oben beschriebene Kurve aller Experimente in ein Diagramm einträgt, so bekommt man die Abb. 5. Bei A sieht man Kurvenpunkte, die die Dehnbarkeit von Muskelpräparaten der 5 Kastraten zeigen. Der Übersicht halber wurden die einzelnen Kurven nicht ausgezeichnet. Bei B ist der Streubereich von Kurven abgegrenzt, deren Steilheit die Dehnbarkeit von Uterusmuskulatur der 14 geschlechtsreifen Kaninchen darstellt. Zur Demonstration wurde auf die Einzeichnung der einzelnen Kurven und -Punkte verzichtet. Die unteren Kurvenpunkte (C) wurden an Präparaten 5 schwangerer Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Konzeption gewonnen. Das Diagramm zeigt deutlich, daß die Steilheit der Kurven bei den einzelnen Funktionszuständen verschieden ist. Zwischen den Präparaten der kastrierten und denen der geschlechtsreifen Tiere besteht eine klare Trennung, während der Übergang vom ge-

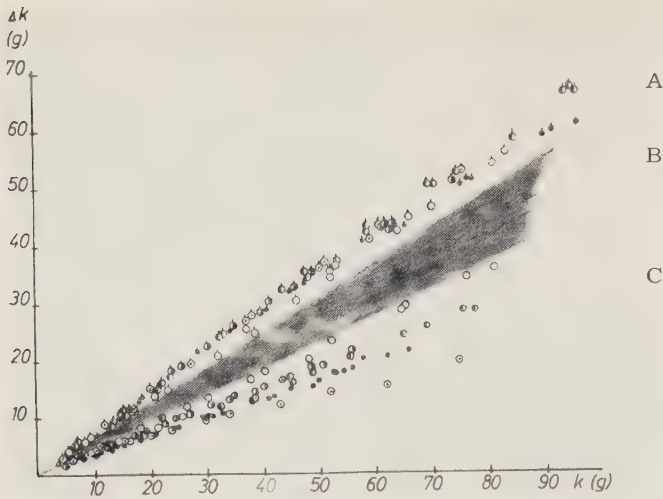


Abb. 5. Steifheit $\Delta k/\Delta l$ als Funktion der Ausgangsspannung k für alle untersuchten Präparate.

schlechtsreifen zum schwangeren Tier fließend zu sein scheint. Ein weiteres für die Beurteilung der Befunde wichtiges Phänomen ist die Streuung der Kurven. Man sieht, daß die an Präparaten kastrierter Tiere gewonnenen Kurven alle fast dieselbe Steilheit haben. Diese Kurven liegen ausnahmslos innerhalb der biologischen Streubreite von 10 %. Ganz anders ist dies bei den Kurven von Präparaten geschlechtsreifer und auch schwangerer Tiere. Diese unterscheiden sich in ihrer Steilheit ziemlich stark voneinander. Der Streubereich der Dehnbarkeit des Myometrium sowohl der geschlechtsreifen als auch der schwangeren Kaninchen ist erheblich größer als 10 %.

Diskussion

Die in den Ergebnissen beschriebenen Unterschiede der Dehnbarkeit des Myometrium in drei verschiedenen Funktionszuständen (s. Abb. 5) beweisen, daß die mechanische Zustandsform des Myometrium einem funktionellen Wechsel unterliegt, der ganz den Erfahrungen der Klinik entspricht. Aus dem Verhalten der elastischen Eigenschaften der Uterusmuskulatur kann man erkennen, daß ihr funktioneller Wechsel dem Einfluß der Ovarialhormone unterliegen muß. Allein die Tatsache, daß alle Versuchstiere, die unter dem Einfluß der Ovarialhormone stehen, einen dehnbareren Uterus haben als Kastraten, spricht für eine Wirkung dieser Hormone auf die Eigenschaften der elastischen Serienelemente. Derselbe Schluß muß aus der Betrachtung der Streuung unserer Kurven gezogen werden. Sobald der Einfluß der Ovarialhormone auf den Uterus ganz ausgeschaltet ist, wie im Falle der Kastraten, weisen die „Dehnbarkeitskurven“ nur ganz geringe Unterschiede auf, die innerhalb der biologischen

Streubreite liegen. Ganz anders verhalten sich die von Präparaten geschlechtsreifer und schwangerer Tiere gewonnenen Kurven. Bei den geschlechtsreifen Tieren differieren die Kurven deshalb so stark, weil der Einfluß der Ovarialhormone bei den einzelnen Tieren zum Zeitpunkt der Untersuchungen qualitativ und quantitativ verschieden war. Dies zeigen teilweise parallel verlaufende Untersuchungen des Vaginalepithels unserer Versuchstiere, bei denen wir täglich verschiedene Zellbilder sehen konnten, die für einen nicht zyklischen, unregelmäßigen Hormoneinfluß sprechen. Diese Befunde bestätigen die Untersuchungen von *Knaus*, *Bomskov*. So verschieden der Hormonstatus zum Zeitpunkt des Experimentes sein kann, so verschieden kann auch die Steilheit der „Dehnungskurve“ sein.

Bei den schwangeren Tieren sind die Verhältnisse ähnlich. Auch hier ändert sich die hormonelle Situation im Verlauf der Schwangerschaft und bedingt einen unterschiedlichen Effekt auf die Muskulatur. Den Beweis, daß die elastischen Eigenschaften des Myometrium von den Ovarialhormonen abhängig sind, brachten Experimente an kastrierten Tieren, über die später berichtet werden soll.

Eine besondere Bedeutung kommt den Befunden zu, die am Myometrium schwangerer Tiere gewonnen wurden. In der Abb. 5 erkennt man die deutliche Zunahme der Dehnbarkeit des Myometrium im schwangeren Zustand.

Wir ziehen aus diesen Befunden den Schluß, daß die Größenzunahme des Uterus nicht nur auf Wachstumsvorgängen beruht, sondern zusätzlich durch eine Änderung der Materialkonstanten der elastischen Serienelemente erleichtert wird. Dabei muß den Ovarialhormonen die Eigenschaft zugeschrieben werden bestimmte (im einzelnen noch unbekannte) Glieder der Proteinketten so zu beeinflussen, daß sie unter sonst gleichen Bedingungen, insbesondere bei gleicher Spannung, auf eine Dehnung mit einer Spannungszunahme antworten, die kleiner ist als im nicht graviden Uterus.

Wie Untersuchungen von *Reynolds* zeigen, spielt der Dehnungsreiz für das Wachstum des Uterus eine wichtige Rolle. Wenn die Größe des Dehnungsreizes von der Höhe der bei der Dehnung entwickelten Spannung abhängig ist, dann wird dieser Wachstumsreiz bis zum Ende der Schwangerschaft allein deshalb kleiner, weil die größer werdende Dehnbarkeit des Muskels die Spannung vermindert.

Zusammenfassung

Bei der Untersuchung der Dehnbarkeit des Myometrium in verschiedenen Funktionszuständen zeigt sich, daß die mechanische Zustandsform des Muskels einem funktionellen Wechsel unterliegt, der vom Einfluß der Ovarialhormone abhängig sein muß. Die Zunahme der Dehnbarkeit des Myometrium während der Schwangerschaft wird als ein wichtiger Beitrag zur Erklärung der Vergrößerungsfähigkeit des Uterus angesehen.

Summary

It has been found during an investigation on the extensibility of the myometrium during various functional conditions that the mechanical state of the muscle depends on the functional change supposed to be influenced by ovarian hormones. The findings that the extensibility of the myometrium increases during the pregnancy are regarded as an important contribution to the understanding of the ability of the uterus to enlarge itself.

Résumé

Lors de l'examen de l'extensibilité du myometrium dans plusieurs états fonctionnels, on voit que la forme du muscle subit un changement fonctionnel qui doit être dépendant de l'influence de l'hormone ovarienne. On considère l'augmentation de l'extensibilité du myometrium pendant la grossesse comme un facteur important pour expliquer l'augmentation de volume de l'utérus.

Schrifttum

- 1 Buchthal u. E. Kaiser, Acta physiol. Scand. 8 (1944): 38 — 2 Csapo, A., Modern Trends in Obstetr. and Gynaec. (2nd Series) — 3 ders., The Mechanism of Effect of the Ovarian Steroide. New York 1956 — 4 Fleisch, Arch. exper. Path. Pharmac. 94 (1922): 22 — 5 Gasser, H. S. u. A. V. Hill, Proc. Roy. Soc. 96 (1924): 398 — 6 Hill, A. V., Proc. Roy. Soc. 141 (1953): 104 — 7 Knaus, H., Die Physiologie der Fortpflanzung — 8 Reichel, H., Erg. Physiol. 47 (1952): 469 — 9 Reichel, H. u. F. Zimmer, Zschr. Biol. 108 (1956): 294 — 10 Reichel, H., F. Zimmer u. A. Bleichert, Zschr. Biol. 108 (1956): 188 — 11 Reynolds, S. R. M., Physiology of the Uterus. New York 1949 — 12 ders., Anat. Rec. 95 (1947): 283 — 13 Szent-Györgyi, A., Chemical Physiology of Contraction in Body and Heartmuscle. New York 1953

Aus dem Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund
(Direktor: Prof. Dr. G. Lehmann), 2. Physiologische Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. E. A. Müller)

Beitrag zur Dynamik der Atmungsregelung bei leichter Muskularbeit

Von Jürgen Stegemann

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 1. September 1958

Die Regelung der CO_2 -Spannung im Blut erfolgt bekanntlich über einen Regelkreis, dessen Meßwerke vorwiegend in der Medulla oblongata zu lokalisieren sind. Ob die CO_2 -Spannung nach *Haldane* und *Priestley* direkt oder nach *Winterstein* über die Wasserstoffionen-Konzentration in den Zellen des Atemzentrums am Meßwerk angreift, ist von sekundärer Bedeutung, da beide unter physiologischen Bedingungen miteinander gekoppelt sind. Das Stellglied des Regelkreises ist die Atemmuskulatur, die dafür sorgt, daß das Atemzeitvolumen bei Abweichung der CO_2 -Spannung vom Sollwert so verändert wird, daß der CO_2 -Partialdruck und damit bei unverändertem Barometerstand der prozentuale Gehalt an CO_2 der Alveolarluft konstant bleibt. Der CO_2 -Druck in der Alveolarluft und im Blut sind annähernd gleich. Eingeschaltet in die Regelung ist auch der CO_2 -Druck in der Muskulatur. Die Atmung kann durch zahlreiche andere Faktoren stimuliert werden. Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden, es sei auf die Literatur bei *Heß*, *Gray* sowie *Rossier-Bühlmann-Wiesinger* verwiesen. Für die Regelung der Atmung bei Ruhe ließ sich zeigen, daß das Atemzeitvolumen unter physiologischen Bedingungen allein von der CO_2 -Spannung gesteuert wird. Bei leichter Muskularbeit bleibt die CO_2 -Spannung des Blutes konstant, das Atemminutenvolumen steigt linear mit der Leistung an. Bei schweren Leistungen — etwa über 15 mkg/sec — fällt die CO_2 -Spannung ab (*Nielsen*, *Michaelis* und *Müller*, *Katsaros*). Der Regler soll dann eine steilere Kennlinie haben (*Nielsen*). Es wurden deshalb stoffwechsel-empfindliche Rezeptoren in der Muskulatur vermutet, die diese Empfindlichkeits-Steigerung bewirken sollen. Solche Rezeptoren ließen sich jedoch funktionell nicht nachweisen (*Dejours*, *Mithoefer* und *Raynaud*).

Wenn man angesichts dieser Schwierigkeiten vorläufig besser darauf verzichtet, ein Blockschaltbild der Atmungsregelung bei Muskelarbeit aufzustellen, so ist es doch interessant zu wissen, wie die dynamischen Bedingungen der Regelung sind. Nach *Oppelt* ist es auch bei technischen Regelkreis-Untersuchungen zur Klärung der Dynamik nicht unbedingt nötig, alle Einzelheiten des Regelkreises zu kennen, sofern man nur seinen Eingang und Ausgang an einer beliebigen Stelle messen kann. Diese Bedingung ist sehr leicht erfüllbar. Man kann die Zeitdifferenz zwischen Arbeitsbeginn, also dem Beginn der CO_2 -Produktion und der Ventilations-Steigerung genau bestimmen. Solche Untersuchungen wurden bereits von *Krogh* und *Lindhard* durchgeführt. Die Autoren fanden, daß die Ventilationssteigerung gleichzeitig mit der Arbeit, manchmal schon etwas früher auf ein Ankündigungs-Kommando hin einsetzte, d. h. bevor noch das in der Muskulatur gebildete CO_2 am Atemzentrum wirksam werden konnte. Für eine echte Bestimmung der Reglerkonstanten sind derartige Aufnahmen von Übergangsfunktionen offenbar nicht geeignet, da die Mitinnervation des Atemzentrums bei Beginn der ergotropen Schaltung (evtl. auch über psychische Faktoren) die Atmung sofort — wenn auch nicht geregelt — ansprechen läßt.

Auch bei technischen Regelkreis-Untersuchungen findet man Regelkreise, die starke Einschalteffekte zeigen. Die Dynamik dieser Regelkreise kann dann nur durch eine Frequenzgang-Untersuchung geklärt werden. Analog ist es für die Klärung der Dynamik der Atemregelung notwendig, dafür zu sorgen, daß die Leistung kontinuierlich verändert wird. In der vorliegenden Arbeit wurde das dadurch erreicht, daß man Versuchspersonen auf einem Fahrrad-Ergometer arbeiten ließ, dessen Arbeitswiderstand sinusförmig geändert wurde. Zeichnet man sinusförmige Leistung und Atemzeitvolumen fortlaufend auf, so kommt man zu der aus der Technik bekannten Frequenzgangdarstellung. Mitinnervationen des Reglers durch plötzliche Umstellung auf ergotrope Schaltung lassen sich so vermeiden.

Methodik

Untersucht wurden 2 männliche Versuchspersonen (Vp. B; Alter 19 Jahre, Körpergröße 175 cm, Körpergewicht 75 kg und Vp. H; Alter 20 Jahre, Körpergröße 179 cm und Körpergewicht 82 kg). Die Vpn. arbeiteten auf einem *Kroghs*chen Fahrrad-Ergometer, bei dem Stellmotor und Stellwiderstand entfernt wurden. Die Spulen des Bremsmagneten wurden mit sinusförmigem Gleichstrom durchflossen. Hierzu wurde der Steuerhebel eines Stelltransformators durch einen Exzenter so bewegt, daß der Transformator eine sinusförmige Wechselspannung abgab. Die gleichgerichtete Spannung wurde an die Spulen des Bremsmagneten angelegt. Zur Registrierung war eine Registrierschleife eines Schleifenszillographen in den Stromkreis eingeschaltet. Die Frequenz des sinusförmigen Gleichstroms und damit des Arbeitswiderstandes konnte stufenlos von 0—80 mHz geändert werden. Die Schwingungsdauer ändert sich

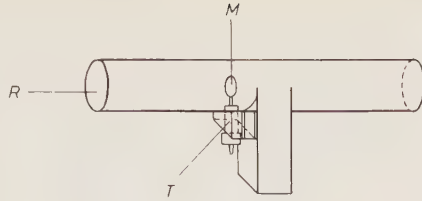


Abb. 1. Pneumo-Tachograph (schematisch):
R = Rohr, Länge 10 cm, 2 cm; M = Membran 0,5 cm; T = mechanisch-elektrischer Transducer.

damit in einem Bereich von 125 sec bis ∞ . Die Amplitude war in allen Versuchen konstant und so gewählt, daß bei der vorgeschriebenen Testfrequenz von 50 Pedalumdrehungen/min das Minimum bei 0,9 mkg/sec, das Maximum bei 9,6 mkg/sec lag. Die Leistungs-Amplitude betrug somit 4,4 mkg/sec. Die Tretfrequenz wurde durch einen Schrittmacher vorgegeben. Nach einiger Vorübung hatten es die Vpn. schnell gelernt, die Tretfrequenz — trotz des sich sinusförmig ändernden Arbeitswiderstandes — genau einzuhalten. Ergaben sich dennoch Abweichungen, so ertönte automatisch ein Klingelzeichen und der Versuch wurde verworfen.

Die Atmung wurde durch einen Pneumo-Tachographen eigener Konstruktion registriert, da der bewährte Pneumo-Tachograph von *Fleisch* (1929), der mit einem mechanisch-optischen Aufzeichnungsverfahren arbeitet, bei Ergometerarbeit wegen der Verzitterung und dadurch schwierigen Justierung nicht sehr geeignet ist. Dasselbe gilt für den Apparat von *Hochrein*, gegen den zusätzlich physikalische Bedenken geltend gemacht wurden (*Fleisch* 1931).

Es wurde deshalb ein Pneumo-Tachograph konstruiert, der folgendermaßen beschaffen war (Abb. 1). In einem Plexiglasrohr (R) von 10 cm Länge, mit einer lichten Weite von 2 cm, war zentrisch eine starre Membran (M) mit einem Durchmesser von 5 mm angeordnet, die auf dem Anodenschaft eines mechanisch-elektrischen Transducers (T*) befestigt war. Das ganze Gerät war in ein Stativ gespannt und trug an einem Ende ein Mundstück, in das die Versuchsperson, die eine Nasenklemme trug, atmete. Durch den Luftstrom bei der Atmung wird auf der Membran ein Staudruck erzeugt, der dem Quadrat der Strömungsgeschwindigkeit proportional ist. Der Transducer arbeitet weitgehend isometrisch, so daß nur eine vernachlässigbar kleine Ablenkung auftritt. Die Vergrößerung des schädlichen Raumes betrug weniger als 25 cm³, da ein Stück des Rohres in der Mundhöhle war. Die Eigenschwingung des Systems liegt höher als 500 Hz.

Für den mechanisch-elektrischen Transducer wurde ein Universal-Netzanschlußgerät (Schaltbild: Abb. 2) entwickelt. Das Gerät wurde so konstruiert, daß es auch für die schon früher beschriebene fortlaufende unblutige Blutdruckregistrierung (*Stegemann*) verwendbar ist, die mit dem gleichen Transducer arbeitet. Der Netzteil besteht aus 2 unabhängig voneinander arbeitenden Gleichrichtern, deren Ausgangsspannungen durch Röhrenregelungen stabilisiert sind. Ein Gleichrichter liefert die Speisung für den Transducer, der, wie aus der Schaltung ersichtlich, in einer

* RCA 5734.

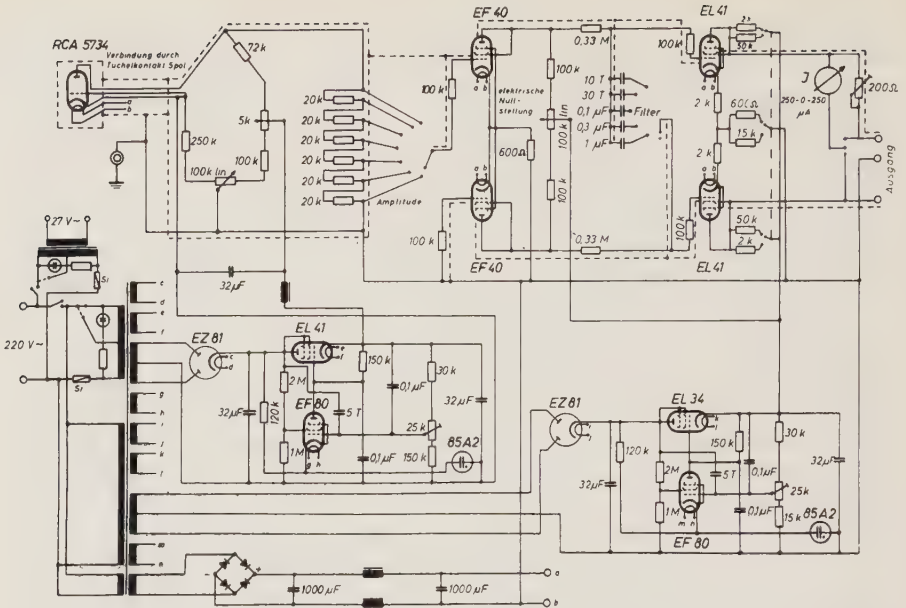


Abb. 2. Schaltbild des Netzgerätes zum Betrieb des mechanisch-elektrischen Transducers.

Brückenschaltung arbeitet. Der andere Gleichrichter versorgt den zwei-stufigen Gleichspannungsverstärker, der so geschaltet ist, daß sein Ausgang wahlweise an hoch- oder niederohmige Eingänge angepaßt werden kann. Die Filtereinrichtung zwischen der 1. und 2. Stufe des Verstärkers erlaubt das Ausgangssignal zu integrieren. Die in dieser Arbeit aufgenommenen Kurven wurden nur graphisch integriert.

Geeicht wurde durch einen kontinuierlichen, konstanten Preßluftstrom, der durch den Pneumo-Tachographen eine definierte Zeit in einen Douglas-Sack geleitet wurde. Der Douglas-Sack wurde dann durch eine Gasuhr entleert und damit das Volumen bestimmt. Man kann so für verschiedene Luftgeschwindigkeiten eine Eichkurve aufstellen. Den Luftstrom direkt durch den Tachographen in eine Gasuhr zu leiten, empfiehlt sich nicht, weil bei hohen Luftgeschwindigkeiten Widerstand und Anzeige trockener sowie feuchter Gasuhren geschwindigkeitsabhängig sind. Die Eichung wurde mehrmals wiederholt und blieb über die gesamte Versuchsdauer konstant. Abb. 3 zeigt die Eichkurve. Auf der Ordinate sind die Liter/min aufgetragen, auf der Abszisse die Skalenteile, die bei der jeweiligen Luftgeschwindigkeit am Instrument abgelesen und auf dem Oszillographen registriert wurden. Die Kurve zeigt eine leicht S-förmige Krümmung. Atmungs-Geschwindigkeiten über 100 l/min traten nicht auf, so daß nur im annähernd linearen Bereich registriert wurde.

Von jeder Aufnahme wurden durchschnittlich 8—10 Perioden der sinusförmigen Leistungskurve ausgewertet. Die Ein- und Ausatmungs-Pneumo-Tachogramme wurden planimetriert. Die Atem-Geschwindigkeitskurve

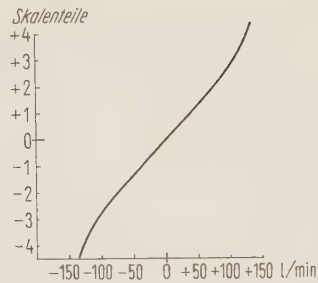


Abb. 3. Eichkurve des Pneumo-Tachographen. Skalenanzeige als Funktion der Luftgeschwindigkeit.

wurde so für jeden Atemzug zum Atemvolumen integriert. Berücksichtigt bei der Darstellung wurde nur das Ausatemvolumen. Außerdem wurde die Schwingungsdauer jedes Atemzuges bestimmt und daraus die Atemfrequenz (Atemzüge/min) errechnet.

Versuchsergebnisse

Trägt man das Atemvolumen je Atemzug und die Atemfrequenz bei sinusförmiger Leistung auf, so zeigen die Kurven einen annähernd sinusförmigen Verlauf. Es zeigt sich, daß immer da, wo die Kurve für das Atemvolumen je Atemzug ein Maximum aufweist, die Atemfrequenz ein Minimum hat. Der Phasenwinkel ist also für beide Größen gleich. Die

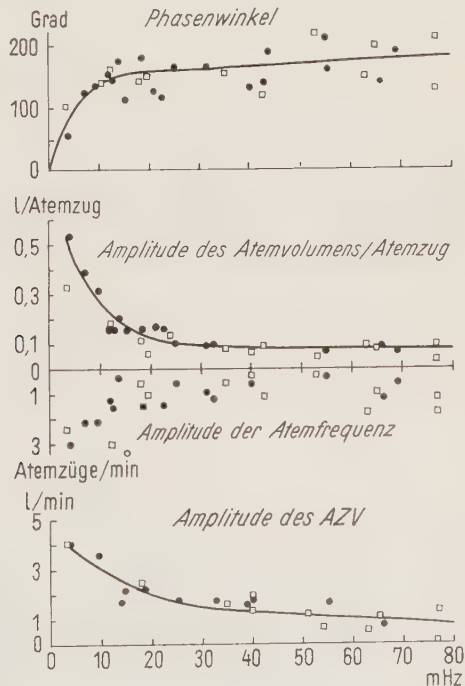


Abb. 4. Obere Kurve: Phasenwinkel des Atemvolumen/Atemzug und der Atemfrequenz als Funktion der Leistungsfrequenz. Mittlere Kurven: Amplitude des Atemvolumen/Atemzug (oben) und Amplitude der Atemfrequenz (unten) als Funktion der Leistungsfrequenz. Untere Kurve: Amplitude des Atemzeitvolumens als Funktion der Leistungsfrequenz. (■ Versuchsperson B.; ● Versuchsperson H.)

Abb. 4 zeigt die Meßergebnisse von beiden Versuchspersonen. In der obersten Kurve ist der Phasenwinkel als Funktion der Leistungsfrequenz dargestellt. Mit steigender Frequenz nimmt der Phasenwinkel zunächst zu und erreicht einen Endwert bei etwa 30 mHz. Die zweite Kurve zeigt die Amplitude des Atemvolumens/Atemzug der Sinuskurve. Die Kurve fällt bis etwa 30 mHz steil ab und nähert sich dann asymptotisch dem Werte 0. Die dritte Kurve stellt entsprechend die Amplitude der Atemfrequenz dar. Auch hier ändert sich die Steilheit der Kurve bei 30 mHz. Das Verhalten der Atemfrequenz ist insofern merkwürdig, als man sonst bei einer Zunahme des Atemvolumens eher eine Vergrößerung als eine Verkleinerung der Atemfrequenz sieht.

Betrachtet man die beiden mittleren Kurven, so zeigt sich, daß die individuelle und die intraindividuelle Streuung ziemlich groß ist. Das ist verständlich, weil die Atemfrequenz und die Atemtiefe nur untergeordnete Regelkreise zur rationellen Förderung des Atemzeitvolumens sind. Um die gesamte Regelung zu beurteilen, muß man die Amplitude des Atemzeitvolumens (AZV) berechnen. Dies geschah so, daß für jeden Atemzug das Atemvolumen mit dem reziproken Wert seiner Dauer multipliziert wurde. Die Amplitude ist für jede Leistungsfrequenz als unterste Kurve der Abb. 4 gezeichnet. Es ist deutlich zu sehen, daß die Meßwerte für beide Versuchspersonen in derselben Kurve liegen und auch individuell weniger streuen.

Man kann aus Phasenwinkel und Leistungsfrequenz die Phasenlaufzeit zwischen sinusförmiger Leistungskurve und AZV-Kurve nach der Beziehung

$$\tau = \frac{\text{Phasenwinkel}}{360 \times \text{Frequenz}}$$

berechnen. Setzt man diese Phasenlaufzeit in Beziehung zur Differenz der AZV-Werte zwischen Maximum und Minimum — also der doppelten Amplitude —, so zeigt sich (Abb. 5, rechte Kurve), daß für einen Bereich zwischen 8 und 40 Sekunden die doppelte AZV-Amplitude linear mit der

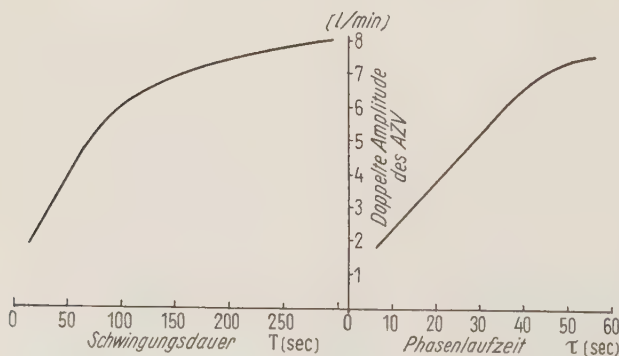


Abb. 5. Doppelte Amplitude des Atemzeitvolumens als Funktion der Schwingungsdauer (linke Kurve) und der Verspätungszeit (rechte Kurve).

Phasenlaufzeit zunimmt. Bei der Darstellung wurden die durchgezeichneten Kurven der Abb. 4 benutzt. Ebenso besteht eine lineare Beziehung zwischen der Schwingungsdauer der Leistungsfrequenz im Bereich von 10—80 Sekunden und der doppelten AZV-Amplitude (Abb. 4, linke Kurve). Beide Kurven streben einem Endwert bei längeren Zeiten zu. Der Maximalwert, den das Atemzeitvolumen (AZV) bei jeder Leistungsfrequenz erreicht, ist von der Schwingungsdauer abhängig. Das bedeutet aber, daß im linearen Bereich der Kurve die Zunahme des Atemzeitvolumens je Zeiteinheit (Ventilations-Beschleunigung) konstant ist. Im oberen Bereich der Kurve nimmt die Ventilations-Beschleunigung ab. Es ist leicht einzusehen, daß es bei der Muskularbeit einen Grenzwert der Ventilations-Beschleunigung geben muß, der nicht überschritten werden kann. Dieser Wert beträgt maximal $3,4 \text{ l/min}^2$. Er kann aus der linken Kurve der Abb. 4 berechnet werden, indem man im linearen Bereich die doppelte Amplitude des Atemzeitvolumens durch die Zeit teilt, die notwendig ist, um vom Minimum das Maximum zu erreichen, das ist die halbe Schwingungsdauer.

Daraus kann man berechnen, wie groß der maximale Leistungszuwachs je Zeiteinheit sein darf, bei dem noch keine Stauung von CO_2 im Körper auftritt. Legt man eine Konzentration von 4 Vol. % CO_2 in der Ausatemungsluft und einen Respiratorischen Quotienten (R.Q.) von 0,8 zugrunde, so ergibt sich ein maximaler Leistungszuwachs von 77 mkg/min^2 , dem die Atmung noch zu folgen vermag.

Will man beurteilen, welche Art Regelung vom Organismus angewendet wird, so stößt man auf Schwierigkeiten. Bei oberflächlicher Betrachtung könnte man glauben, daß es sich um eine Integral-Regelung handelt, da nicht die Verstellung des Atemzeitvolumens, sondern eher die Verstellgeschwindigkeit proportional dem jeweiligen Zustand der Regelabweichung zu sein scheint. Eine echte Aussage über das Zeitverhalten des Reglers kann man jedoch aus den Versuchsergebnissen deshalb nicht machen, weil man die Regelgröße CO_2 -Spannung im Blut nicht gleichsetzen kann der CO_2 -Spannung im Muskel. Es ist möglich, daß die Verzögerungszeit, mit der das CO_2 vom Ort der Bildung in der arbeitenden Muskulatur zum Ort des Abtransportes in die Kapillaren gelangt, diese Integration bewirkt. Der Regler könnte dann trotzdem ein p-Verhalten zeigen. Weitere Untersuchungen mit fortlaufender Aufschrift der alveolaren CO_2 -Spannung könnten diese Fragen klären.

Zusammenfassung

Es werden der Amplituden- und Frequenz-Gang untersucht, mit dem das Atemzeitvolumen (AZV) bei sinusförmiger Leistung folgt. Zu diesem Zwecke wurden synchron mit der Leistungskurve Pneumo-Tachogramme aufgezeichnet, aus denen die Atemdauer und durch graphische Integration das Atemvolumen je Atemzug ausgewertet wurden. Es zeigt sich, daß mit steigender Frequenz sowohl die Amplituden des Atemvolumens je Atemzug als auch die Amplitude der Atemfrequenz abnehmen. Der Phasenwinkel zwischen Leistungskurve und Atmungskurve nimmt dabei zu. Jedem Maximum der Amplitude für Atem-

volumen je Atemzug ist ein Minimum der Atemfrequenz zugeordnet. Aus Atemvolumen je Atemzug und Atemfrequenz wurden für jeden Atemzug das Atemzeitvolumen (AZV) berechnet, dessen Amplitude auch mit steigender Frequenz abnimmt.

Die Verzögerungszeit ist über einen weiten Bereich der Schwingungsdauer und der Amplitude des AZV's proportional. Erst bei Schwingungszeit über 40 Sekunden nähert sich die Amplitude des AZV's einem Endwert. Daraus folgt, daß es bei körperlicher Arbeit einen Grenzwert der Ventilations-Beschleunigung geben muß, der zu 3,4 l/min² berechnet wurde. Das Zeitverhalten der Regelung kann aus den Versuchsergebnissen nicht sicher bestimmt werden. Möglichkeiten werden diskutiert.

Summary

The behaviour of the amplitude and the phase-angle of the respiration-time-volume has been investigated during a sinus-like change of the performance of work of constant amplitude and variable frequency in order to learn about the dynamics of the regulation of the respiration during the work of muscles. The duration of the phase calculated from the phase-angle is propotional in a large range to the duration of the vibration and the amplitude of the respiration-time-volume. The time-course of the regulation is discussed.

Résumé

Pour déterminer la régulation de la respiration lors du travail musculaire, on examine le comportement de l'amplitude et de l'angle de phase du débit respiratoire en fonction du temps, par rapport à une modification d'activité en forme de sinus d'une amplitude constante et de fréquence variable. La durée de phase calculée à partir de l'angle de phase, est largement proportionnelle à la durée d'oscillation et à l'amplitude du débit respiratoire en fonction du temps. On met en discussion la durée de la régulation.

Schrifttum

Dejours, P., J. C. Mithoefer and J. Raynaud, *J. Appl. Physiol.* **10** (1957): 367 — Fleisch, A., *Pflügers Arch. Physiol.* **209** (1929): 713 — ders., ebda., **227** (1931): 322 — Gray, J. S., *Pulmonary Ventilation and its Physiological Regulation*. Springfield, Ill. 1949 — Haldane, J. S. and J. G. Priestley, *J. Physiol.* **32** (1905): 225 — Heß, W. R., *Die Regulierung der Atmung*. Leipzig 1931 — Hochrein, M., *Pflügers Arch. Physiol.* **219** (1928): 753 — Katsaros, B., *Diss. Univ. Heidelberg* 1957 — Krogh, A., *Skand. Arch. Physiol.* **30** (1913): 375 — Krogh, A. and I. Lindhard, *J. Physiol.* **47** (1913): 212 — Michaelis, H. u. E. A. Müller, *Arbeitsphysiologie*. **12** (1943): 83 — Nielsen, M., *Skand. Arch. Physiol.* **74**, Suppl. **10** (1936): 83 — Oppelt, W., *Kleines Handbuch technischer Regelvorgänge*. Weinheim 1956 — Rossier, P. H., A. Bühlmann u. K. Wiesinger, *Physiologie und Patho-Physiologie der Atmung*. Göttingen, Heidelberg 1956 — Stegemann, J., *Pflügers Arch. Physiol.* **262** (1956): 419 — Winterstein, H., *Pflügers Arch. Physiol.* **187** (1921): 293

*Aus dem Physiologischen Institut der Westf.-Wilh.-Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Schütz)*

Die Wirkung des Heleniens und des Vitamins A auf den primären Sehvorgang

1. Mitteilung: Eine elektoretinographische Untersuchung zur Frage nach dem Angriffsort des Heleniens und des Vitamins A

*Von W. Müller-Limmroth, D. Berges * und H. Löher*

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 8. September 1958

Einleitung und Fragestellung

Überblickt man die bisher gewonnenen Forschungsergebnisse über die Transformation von Lichtenergie sowohl bei der Photosynthese der Pflanzen als auch bei den retinalen Primärprozessen der Tiere und des Menschen, so gelangt man zu der Feststellung, daß beide Forschungsrichtungen in den letzten 20 Jahren erhebliche Fortschritte erzielten, die zu einer Annäherung dieser gewöhnlich getrennt betrachteten naturwissenschaftlichen Disziplinen führten (s. *Hollaender* ⁴⁹). Die Lichttransformation erfolgt danach trotz der verschiedenartigen Funktionen der in dieser Reaktion einbegriffenen Prozesse auf eine zumindest ähnliche, wenn nicht verwandte Weise. Allerdings entsteht bei der Photosynthese durch Fixierung des absorbierten Lichtquanten eine stabile energiereichere Substanz, während beim Sehvorgang bestimmte Stoffe durch den Energiezuwachs instabil werden. Die von ihnen bald wieder freigegebene Energie äußert sich wahrscheinlich auch in elektrischer Form und ist insofern durch das Elektoretinogramm (ERG) einer physiologischen Analyse zugänglich.

Von der einfallenden Strahlung (sichtbares und ultraviolettes Licht) kann nach dem *Grotthues-Draper'schen Gesetz* nur jener Teil eine (physikalische und chemische) Veränderung des bestrahlten Stoffes bewirken, der von ihm absorbiert wird. Nun besitzt im biologischen Bereich zwar auch das unpigmentierte Protoplasma eine ge-

* Die Ergebnisse wurden auszugsweise auf der 24. Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft in München vorgetragen.

wisse Absorptionsfähigkeit (Hertel⁴⁸, Merker⁸²), bedeutend ist sie jedoch nur bei den Pigmenten, so u. a. bei Chlorophyll, Hämatoporphyrin und Rhodopsin (v. Tappeiner¹²¹, Busck¹⁹); daher ist im wesentlichen in den Pigmenten der Energietransformator zu sehen, der den photodynamischen Effekt (Raab¹⁰⁰) veranlaßt. Für kurze Belichtungsdauern folgt die Reaktion dabei dem Bunsen-Roscoe'schen Gesetz ($I \cdot t^p = \text{const.}$), dessen Schwarzschild'scher Exponent p zwischen 0,2 und 0,6 schwanken soll.

Durch die absorbierten Energiequellen werden im Molekülverband Elektronen auf energiereichere Stufen angehoben, was bedeutet, daß die Lichtenergie in der Molekel vorübergehend gespeichert wird (Kuhn⁶⁹). Sofern dabei Elektronen der äußeren Schale in den Prozeß einbezogen werden, ist der Anregungszustand des Moleküls photochemisch besonders wirksam. Die neuen chemischen Bindungen, die damit ermöglicht werden, folgen in ihrer Reaktionsgeschwindigkeit nur wenig der van t'Hoff'schen Regel. Schon hieraus ergibt sich für den Sehvorgang, daß eine Intensivierung des Sehens durch Temperatursteigerung nicht zu erreichen ist, was noch dadurch unterstrichen wird, daß die thermischen Energieschwankungen in keinem Verhältnis zu den hohen absorbierten Lichtenergiebeträgen stehen: z. B. empfängt ein im Gaszustand befindliches Teilchen, das ein Lichtquantum der Wellenlänge $\lambda = 2537 \text{ \AA}$ absorbiert, eine Energiemenge, die es in Gestalt von (mittlerer) Wärmebewegung erst bei $38\,000^\circ$ abs. annehmen würde (Eggert²⁹).

Dennoch ist die thermische Energie des Moleküls in diesem Zusammenhang von Bedeutung, da sie mit der absorbierten Quantenenergie einen gemeinsamen Energievorrat bildet. Bei der im Auge herrschenden Bluttemperatur tritt ein gewisser Spontanzerfall von Rhodopsin auch ohne Belichtung auf Grund der dauernd zugeführten Wärmeenergie ein. Zu einer Aktivierung der Sehestoffmolekel kommt es jedoch erst dann, wenn die Summe aus thermischer Schwingungsenergie und absorbierte Lichtenergie einen definierten kritischen Wert überschreitet (Stiles¹¹⁰); deshalb muß — abgesehen von den kurzwelligen Reizlichtern mit ihren hohen Strahlungsenergien — zu der Schwellenquantenzahl die thermische Energie der Molekel hinzukommen, damit eine Schwellenempfindung entsteht. Wegen der quantenhaften Absorption des Lichtes und der Abhängigkeit der Energie eines Lichtquanten von der Frequenz (und damit der Wellenlänge) der Strahlung sind zur Erzeugung des gleichen photochemischen Primärprozesses bei Variieren der Wellenlängen verschiedene Quantenzahlen erforderlich, was auch in der spektralen Empfindlichkeitskurve des Auges zum Ausdruck kommt.

Der Farbstoffcharakter organischer Verbindungen zeigte sich abhängig von der Anwesenheit gewisser (meist ungesättigter) Radikale der Konstitution $>C=C<$ (Äthylen), $-N=N-$ (Azo), $>C=O$ (Carbonyl) und ähnlicher Art, die als chromophore Gruppen bezeichnet werden. Besonders ausgeprägt ist das Absorptionsvermögen jener Stoffe, deren Chromophore Polyene mit konjugierten Doppelbindungen

($>C=C-C=C<$) sind, wobei Zahl und Anordnung dieser Gruppen im Molekül die Größe des Absorptionsvermögens bestimmen (Kauffmann⁶⁵, Hausser⁴³, Kuhn⁶⁹, Dartnall²⁴). Auch das Rhodopsin besitzt in Form der als Retinene bezeichneten Isoprenderivate chromophore Gruppen mit konjugierten Doppelbindungen. Durch Lichteinwirkung und Wärme kann sich nun deren Stellung zum Protein Opsin ändern (Hubbard^{52 53}), da an jeder Doppelbindung Elektronen der π -Schale der betreffenden C-Atome photochemisch wirksam werden können; an diesen Stellen ergibt sich daher eine Haftmöglichkeit zwischen Chromophoren und Eiweißkörper über die außerordentlich reaktionsfreudigen SH-Gruppen des Opsins (Wald und Brown¹³²). Jedes Retinenmolekül besitzt 6 solcher Bindungsmöglichkeiten; da wahrscheinlich an ein Opsinmolekül 10 Retinenmoleküle gekoppelt werden, können etwa 60 derartige Haftstellen auftreten. Die Zahl der möglichen Isomere ist also sehr groß (Wald, Brown und Smith-Brown¹³⁵, Munz⁸⁸, Denton und Warren²⁷). Außer über die SH-Gruppen kann die Bindung zwischen angeregten Retinenen und Opsinen noch über eine Aminogruppe erfolgen. Zusammengefaßt ergibt sich also, daß sich im photochemischen Primärprozeß lediglich die Ankopplung der Retinene an das Opsin ändert. Das steht mit der Feststellung in Einklang, daß Rhodopsin durch Licht zunächst nur in Lumirhodopsin (Transientorange) und dann in Metarhodopsin umgewandelt wird (Wald, Durell und St. George¹³⁶) und daß die Rhodopsinbleichung nur wenig mit den bioelektrischen Phänomenen zu tun hat. Die immer wieder ausgesprochene Vermutung, daß die Rhodopsinregeneration für die Lichtempfindlichkeit des Auges von Bedeutung sei, läßt sich nicht halten; denn beide Faktoren sind einander nicht direkt proportional (Granit³⁹); außerdem ist die Rhodopsinkonzentration einer helladaptierten Retina von der einer dunkeladaptierten nur wenig verschieden (Brindley und Willmer¹⁶). Für die primäre retinale Erregung ist somit nur der rechte obere Teil des in Abb. 1 dargestellten Zyklus der photochemischen Umsetzungen von Bedeutung. Die weitere Rhodopsinbleichung ist jedoch nicht unwesentlich, sondern dient der Ausbildung einer β -Adaptation. Der primäre Vorgang ist also praktisch eine elektrische Ladungsverschiebung (Autrum⁵), die durch den Übergang von Rhodopsin in Lumirhodopsin mit einer Verlagerung der Absorptionsbande um $5 m\mu$ in Richtung auf das kurzwellige Ende des Spektrums charakterisiert ist (Wald¹³¹). Die Restitution der primären Ladungsverschiebung im Sehstoffmolekül wäre dann ein in der raschen α -Adaptation zum Ausdruck kommender Vorgang.

Es sei noch erwähnt, daß man bei Dunkeladaptation durch Belichtung Retinen, bei Helladaptation dagegen Vitamin A erhält, das dann bei der raschen Rhodopsinregeneration fehlt. Nach der in Abb. 1 dargestellten Weise wird dieses Vitamin A in die langsam ablaufende, thermolabile Rhodopsinregeneration eingeschleust, sofern in der Retina eine (bisher nicht nachgewiesene) Isomerase (Collins, Green und Morton²²) vorkommt, die das anfallende trans-Vitamin A₁ in die cis-Form über-

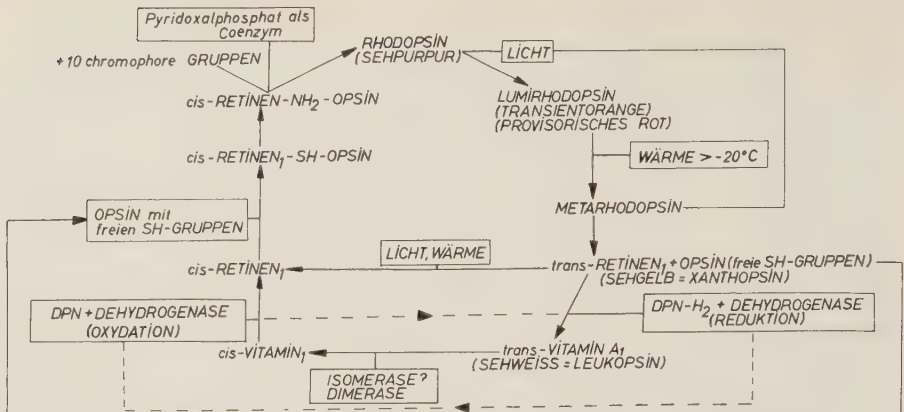


Abb. 1. Schematische Darstellung des Rhodopsinzerfalls und seiner Regeneration.

führt (Abb. 1, unten) (Hubbard und Wald⁵⁶, Hubbard, Gregerman und Wald⁵⁴, Wald, Brown und Smith¹³⁴). Andererseits ist hierzu ein laufender Nachschub von cis-Vitamin A₁ aus dem strömenden Blut erforderlich. Auf diese Weise kann ein Vitamin A-Mangel die Dunkelanpassung stören (Sugita¹¹⁴, Birnbacher¹³, Pies und Wendt⁹⁶, v. Drigalski⁸², Høygaard⁵⁷, Atzler³, Heinsius⁴⁵, Heinsius und Hamburger⁴⁷, Holm⁵⁰, Aykroyd⁶, Kravkov und Semenovskaja⁶⁸, Fridericia und Holm³⁵, Amenomija², Kuwana⁷⁰, Tansley¹²⁰, v. Euler³¹, Isaacs, Jung und Ivy⁶⁰, Robertson und Yudkin¹⁰⁴); eine so bewirkte Hemeralopie kann durch Zufuhr Vitamin A-reicher Kost auch wieder gebessert werden. Die Frage, ob beim Gesunden eine Verbesserung des Nachtsehens (Stäbchen- und Zapfenadaptation) über die Norm hinaus durch Vitamin A-Gaben möglich ist, wird teils bejaht (Atzler³, Hamburger⁴², Heinsius^{45, 46}, Høygaard⁵⁷, Heinsius und Hamburger⁴⁷, Cüppers und Wagner²³, Klaes und Riegel⁶⁷, v. Studnitz^{111, 112}, v. Studnitz und Loevenich¹¹³), teils verneint (Glees, Rochels und Wüstenberg³⁸, Reichel und Bleichert¹⁰², Rose und Schmidt¹⁰⁵, Lewis und Haig⁷⁴). Die Annahme einer Steigerung der normalen Dämmersehleistung durch Vitamin A-Gaben beruht auf der Vorstellung, daß dadurch der Resorptionsdruck im Darm und der Konzentrationsgradient vom Blut zur Retina vergrößert und so nach dem Massenwirkungsgesetz die an sich geringe Regenerationsgeschwindigkeit beschleunigt werde. In ähnlicher Weise soll sich auch das Oxycarotin Helenium, ein Dipalmitinsäureester des Xanthophylls, verhalten, obgleich v. Studnitz^{111, 112} dessen Wirkungsmechanismus von dem des Vitamins A differenziert wissen möchte. Auch hier sind die Ergebnisse bei Gesunden widersprechend: teils wird eine Steigerung der Adaptationsgeschwindigkeit, eine Lichtschwellenerniedrigung, eine Verbesserung der Sehschärfe sowie eine Rhodopsinzunahme nachgewiesen (v. Studnitz^{111, 112}, Monjé⁸³, Tölle¹²², Cüppers und Wagner²³, Klaes und Riegel⁶⁷, Reif¹⁰³, Matsushita und Tani⁸⁰, Lkeda, Miyazawa und Kusube⁷⁷, v. Studnitz und Loevenich¹¹³, Niedermeier⁸⁹, Jayle⁶¹, Hayano und Koide⁴⁴, Terada u. Mitarb.^{121a} u.

s. Ber. VIII. Kongr. Portug. Ges. f. Ophthalm. 1955), teils werden solche Effekte abgelehnt und auf mangelhafte Berücksichtigung der Übungsfaktoren (Pfeifer⁹⁵, Glees³⁷, Glees, Rochels und Wüstenberg³⁸, Wüstenberg¹⁴⁵) oder der Statistik (van Beuningen¹²) zurückgeführt. Dagegen wird wesentlich häufiger eine Vitamin A- bzw. Helenienwirkung in pathologischen Fällen, wie bei alimentär bedingten Hemeralopien, der Chorioretinitis oder den tapetoretinalen Degenerationen zugegeben (Cüppers und Wagner²³, Uemura, Uemura, Ishikawa und Ishikawa¹²⁹, Imaizumi und Atsumi⁵⁹, Heinsius^{45, 46}, Niedermeier⁸⁹, Kinugasa und Hasegawa⁶⁶, Tani, Ichioka und Wada¹¹⁹, Yamada und Hozuni¹⁴⁶, Ika⁵⁸, Meesmann⁸¹, Friede³⁶, Rauch¹⁰¹, Lackner⁷¹, de Ferreira und da Maia³³, Mosci⁸⁴, Mizukawa u. Mitarb.^{82a}). Aber auch hier gibt es Arbeiten, die über fehlende Helenienwirkungen berichten (Pfeifer⁹⁵).

Diese starken Widersprüche in den Versuchsergebnissen lassen schon vermuten, daß die adaptometrischen und nyktometrischen Methoden für die Untersuchung der Vitamin A- und Helenienwirkung auf das Auge nicht immer geeignet sind. Das gilt namentlich hinsichtlich des Heleniens, für das man gegenüber dem Vitamin A einen anderen pharmakologischen Angriffspunkt annehmen muß; denn wegen der engen Verwandtschaft des Heleniens zum Xanthophyll liegt nahe, diesen Angriffspunkt im Pigmentepithel zu suchen, wo das Oxycarotin Helenien die Funktion eines Sauerstoffüberträgers ausüben oder wenigstens an der biologischen Oxydation beteiligt sein könnte, wobei es dann selbst zum Carotin reduziert würde. Eine solche Oxydoreduktion findet mit Sicherheit bei der Photosynthese in der Pflanze statt (Chance und Strehler²¹). Da Xanthophyll selbst zu stabil ist, übernimmt es die O₂-Transportfunktion durch Kopplung mit dem Cytochromsystem. Auch bei dem gelben Maculapigment der Retina handelt es sich um das Oxycarotin Xanthophyll (Wald^{130, 131}), das in der Macula an sich unzweckmäßig wäre, weil es sie praktisch blauunempfindlich macht (Willmer und Wright¹⁴⁴). Die Macula ist aber gefäßfrei (Weale¹⁴²); darum ist in diesem Bezirk ein besonderes O₂-Transportsystem notwendig, das im gelben Maculapigment gegeben ist (Dartnall und Thomson²⁵). Das System funktioniert so gut, daß im Sauerstoffmangel die gefäßhaltige Retinaperipherie vor der gefäßfreien Macula funktionell ausfällt (Livingstone⁷⁶, Evans und McFarland³², Dellaporta²⁶).

Auffällig ist auch, daß sich gerade im Pigmentepithel die höchsten Vitamin A-Konzentrationen finden. Es liegt nahe, anzunehmen, daß der O₂-Transport vom chorioidealen „Blutsee“ über die Bruch'sche Membran zu den Rezeptorenaußengliedern hierdurch garantiert wird, zumal das der vitrealen Retinaoberfläche aufliegende Gefäßnetz mit seinen tiefen Kapillarschlingen nicht an die Außenglieder der Rezeptoren heranreicht (Adler¹). Gelangt nun Helenien in das Pigmentepithel, so wird vielleicht auch hierdurch der O₂-Transport begünstigt. Das bedeutet aber, daß alle Funktionen, die auf oxydative Vorgänge angewiesen sind, besser ablaufen. Dazu gehört u. a. auch ein Teil der Rhodopsinregeneration (Pirie

und van Heyningen⁹⁷, Süllmann¹¹⁵), die bei niedrigen O₂-Partialdrucken erheblich verzögert ist (Hosoya⁵¹). Zudem ist sicher, daß das Pigmentepithel an der Rhodopsinbildung beteiligt ist (Hubbard und Wald⁵⁵) und die aerobe Glykolyse einleitet (Marquardt⁷⁹), die in der Rezeptorenschicht wichtiger als in den nervösen Schichten ist (Berger und Ségel¹¹). Hier liegt auch die Begründung, warum man bei tapetoretinalen Degenerationen neben durchblutungssteigernden Pharmaka auch Helenien mit Aussicht auf Erfolg verwenden kann. Beide Therapieformen verfolgen den Zweck, die Stoffwechselstörungen im Raum Chorioidea-Pigmentepithel-Rezeptorenaußenglieder durch einen besseren O₂-Transport zu verringern. Cüppers und Wagner²³ haben unter Helenienmedikation eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs in der Warburg-Apparatur festgestellt. Auch Hayano und Koide⁴⁴ sahen eine Steigerung des O₂-Verbrauchs unter Helenien, wodurch der oxydative Glykogenabbau gefördert wurde.

Schließlich liefern nach Schenck^{107, 108} Stoffe wie Vitamin A, β -Carotin und Helenien im photochemischen Primärprozeß durch Belichtung O₂-affine phototrop-isomere Diradikale. Deshalb könnte in der Retina die erste Dunkelreaktion eine Reaktion mit Sauerstoff sein, welcher in exothermer Umsetzung rasch auf andere Substrate übertragen werden kann. Es bestehen somit zahlreiche Hinweise darauf, daß der Helenien- und z. T. auch der Vitamin A-Einfluß auf die Rhodopsinregeneration sekundärer Natur ist und auf ihrer Funktion als O₂-Überträger im Bereich des Pigmentepithels beruht.

Die widersprechenden Befunde am Adaptometer und Nyktometer und vor allem die jüngsten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Photochemie und des retinalen Stoffwechsels haben uns veranlaßt, das Elektoretinogramm unter Helenieneinwirkung zu studieren, zumal am Zustandekommen des ERG außer den Bipolaren und Rezeptoren (Granit⁴⁰, Ottoson und Svaetichin^{93, 94}, Svaetichin^{116, 117}, Tomita¹²³, Tomita u. Mitarb.^{124, 125, 126, 127, 128}, Müller-Limmroth und Güth^{85, 86, 41}, Brindley¹⁵) auch das hier interessierende Pigmentepithel beteiligt ist (Noell⁹⁰). Die Ergebnisse werden im Folgenden mitgeteilt.

Methodik

Die Untersuchungen erfolgten an Fröschen der Gattungen *Rana temporaria* bzw. *esculenta*. 72 und 48 h vor Versuchsbeginn wurden 0,28 cm³ Vogan*, entsprechend 10 000 I. E. Vitamin A, bzw. 0,2 cm³ Adaptinol*, entsprechend 1 mg Helenien, rektal appliziert. Das zu untersuchende Auge wurde vorsichtig isoliert und auf eine knieförmige Ringerlösung-Agar-Agar-Elektrode als indifferente Elektrode gebracht, dann die differente Elektrode (Ringerlösung-Agar-Agar-Gallerte in feiner Glaspipette) am oberen Cornealrand aufgesetzt. Der Übergang von der Ringerlösung-Gallerte auf die Zuleitkabel zum Vorverstärker erfolgte über eine konzentrierte Zinksulfatlösung und amalgamierte Zinkstäbe.

Das Testlicht lieferte eine 12 V-40 W-Lampe. Die Reizdauer betrug 0,5 s, der Reizabstand anfangs 5 s, später 15, 30 und 60 s. Die ERG wurden während

* Versuchsmengen wurden uns von den „Bayer-Werken“ Leverkusen freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

einer Zeitspanne von 8 min zwar im Dunkelraum ausgelöst, doch hat es sich auf Grund der raschen Reizfolge, der höheren Reizstärke und der Reizdauer von 0,5 s um mehr mesopische Versuchsbedingungen gehandelt. Die ERG-Registrierung erfolgte nach DC-Verstärkung über einen Vorverstärker mit Differential Eingang und einen Hauptverstärker durch einen Doppelkathodenstrahl-oszillographen (Dr. Ing. J. F. Tönnies, Freiburg i. Br.). Die bei der statistischen Auswertung verwendeten Formeln und Tabellenwerte entstammen der Monographie von Linder⁷⁵. Die in den Ergebnissen mitgeteilten Meßwerte stellen Mittelwerte aus je 25–30 Versuchen dar.

Ergebnisse

Verglichen mit den ERG der Kontrolltiere fanden sich Änderungen im Adaptationsverlauf bei den mit Vitamin A und Helenien vorbehandelten Tieren. Zunächst fällt auf, daß sowohl bei den unter Vitamin A als auch bei den unter Helenien stehenden Tieren die b-Welle niedriger ist. Während das vor Beginn der Dunkeladaptations-ERG-Serie (DA-ERG) ausgelöste ERG unter Helladaptation* (HA-ERG) bei den Kontrollen eine 200 μV hohe b-Welle aufwies, war sie unter Helenien nur 130 μV und unter Vitamin A nur 180 μV hoch (Abb. 2). Dieser Unterschied zu den Kontrollen ist bei den Helenien-ERG, aber nicht bei den Vitamin A-ERG mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 1\%$ signifikant. Mit Ausschalten des Adaptationslichtes steigt nun in allen drei Versuchsreihen die b-Wellenhöhe an, und zwar bei den Kontrollen auf 440 μV , unter Helenien auf 320 μV und unter Vitamin A auf 360 μV . Das Maximum der b-Wellenzunahme ist unter Vitamin A nach 90 s, unter Helenien nach 240 s erreicht.

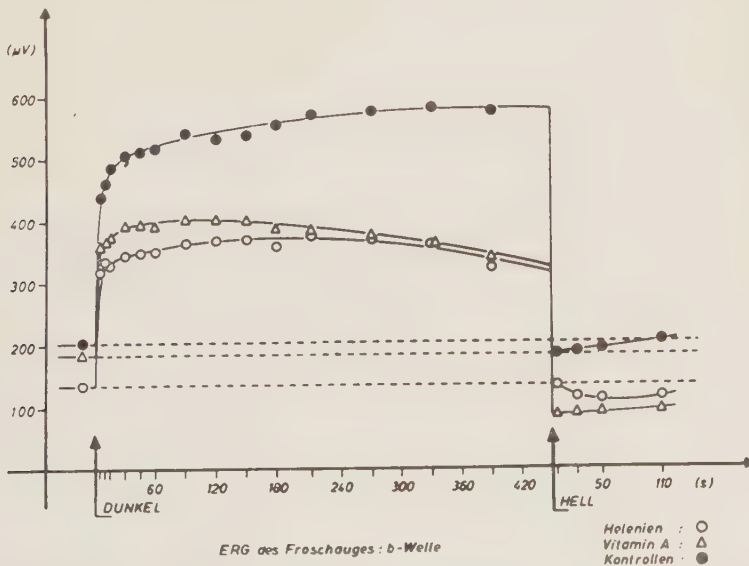


Abb. 2. Das Verhalten der b-Wellenamplitude während einer 420 s dauernden Dunkeladaptation und nachfolgender Helladaptation unter der Einwirkung von Helenien, Vitamin A und bei einer nicht vorbehandelten Kontrollserie.

* Anschalten einer 500 W-Nitraphotlampe (Osram) 200 cm vom Präparat entfernt.

Die weitere Zunahme der b-Wellenamplitude ist unter Vitamin A etwas kleiner als bei den Kontrollen. Der dann im weiteren Verlauf wieder einsetzende Kurvenabfall bei allen Versuchen ist wohl auf Absterbeerscheinungen an den isolierten Bulbi zurückzuführen. Bei den Kontrollen steigt die b-Welle bis zum Ende der Dunkelperiode von 420 s weiter an. Die aus Abb. 2 ersichtlichen Kurvenunterschiede zwischen Helenien und Vitamin A sind nicht signifikant. Beide Stoffe üben offenbar auf die b-Welle den gleichen Effekt aus. Demgegenüber sind diese beiden Kurven von der der Kontrolltiere bis zum Ende des Versuchs signifikant verschieden (die Irrtumswahrscheinlichkeit IW beträgt in den ersten 10 s der DA 5—1 %, in den späteren Phasen der DA ist sie $< 1 \text{ ‰}$).

Wird nun nach einer DA-Dauer von insgesamt 480 s die HA-Beleuchtung wieder eingeschaltet*, so sinkt die b-Wellenhöhe bei den Kontrollen und den Vitamin A-Tieren unter den zu Beginn des Versuchs bei HA erhaltenen Wert auf 180 bzw. 90 μV ab, nimmt aber in den nächstfolgenden Sekunden wieder zu, bis bei den Kontrollen nach 110 s der Ausgangswert wieder erreicht wird; bei den mit Vitamin A vorbehandelten Tieren wird dagegen der Ausgangswert nicht wieder erreicht, sondern bleibt mit etwa 90 μV im Vergleich zu 180 μV auf beträchtlich niedrigerem Niveau stehen. Ein anderes Verhalten ergibt sich bei den mit Helenien vorbehandelten Tieren. Hier wird zwar der HA-Wert sofort wieder erreicht, doch sinkt die b-Welle zunächst weiter ab und scheint erst später, nach 2—3 min den Ausgangswert wieder zu erreichen.

Trägt man die b-Wellenhöhe in % des Wertes unter HA auf, so zeigt sich, daß die relative b-Wellenzunahme bei DA unter Helenien am stärksten und unter Vogan am niedrigsten ist. Die Kontrollwerte liegen jedoch dicht unter denen des Heleniens, so daß signifikante Differenzen hier nicht bestehen. Dagegen existieren statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Kontroll- bzw. Helenien-ERG und den Vitamin A-ERG. Vitamin A scheint schon nach diesen Befunden eine andere Wirkung auf das ERG zu entfalten als Helenien.

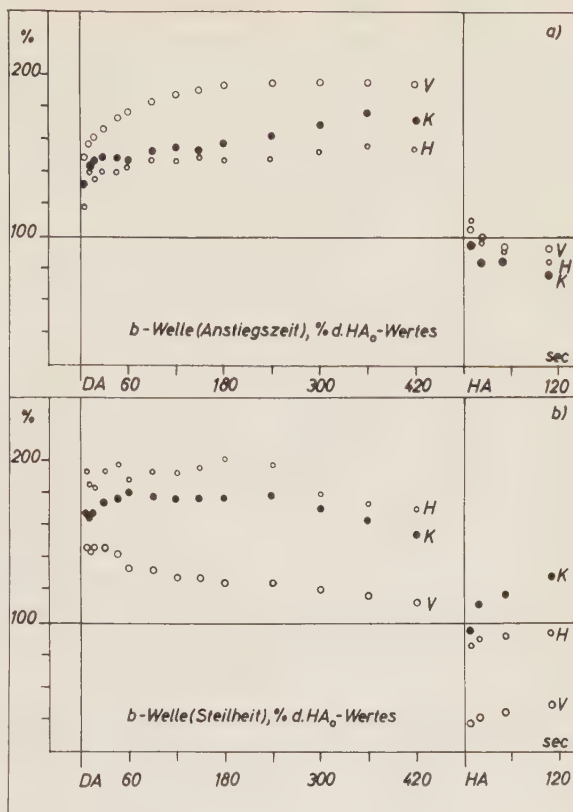
Die Anstiegszeit der b-Welle ist bereits unter HA bei den Kontrollen am längsten (113 ms), unter Helenien beträgt sie 102 ms und unter Vitamin A 92 ms. Wie zu erwarten, nimmt sie mit der DA zu, und zwar bei den Kontrollen am stärksten, unter Vitamin A weniger und am geringsten unter Helenien. Wenn statt der Absolutwerte die Anstiegsdauer der b-Welle wieder in % der b-Wellenanstiegsdauer unter HA ausgedrückt wird, so ist die relative Verlängerung des b-Wellenanstiegs unter Vitamin A stärker als bei den Kontroll- und Helenien-ERG, von denen das letztere die geringste Zunahme der Anstiegsdauer aufweist (Abb. 3 a). Diese Verlängerung der Anstiegszeit ist unter Vitamin A nach 180 s DA, bei den Kontrollen und unter Helenien dagegen erst nach 360 s DA praktisch abgeschlossen.

Interessant ist ferner, daß nach der DA-Phase in einer erneuten HA bei Vitamin A und auch beim Helenien die Werte höher als im initialen HA-ERG

* Ab etwa 240 s muß mit Absterbeerscheinungen am isolierten Bulbus gerechnet werden; über die Versuchsergebnisse, die die erneute HA gegen Versuchsende betreffen, wird deshalb im Kleindruck berichtet werden.

Abb. 3.

- a) Das Verhalten der Anstiegszeit der b-Welle in % des zu Beginn unter Helladaptation ausgelösten ERG während einer 420 s dauernden Dunkeladaptation (DA) und nachfolgender Helladaptation (HA) unter der Einwirkung von Helenien (H), Vitamin A (V) und bei einer nicht vorbehandelten Kontrollserie (K).
- b) Das Verhalten der b-Wellensteilheit in % des zu Beginn des Versuchs unter Helladaptation ausgelösten ERG während einer 420 s dauernden Dunkeladaptation (DA) und nachfolgender Helladaptation (HA) unter der Einwirkung von Helenien (H), Vitamin A (V) und bei einer unvorbehandelten Kontrollserie (K).



sind und erst dann progredient unter den ursprünglichen Wert abfallen. Bei den Kontroll-ERG nimmt die Anstiegsdauer sofort bis unter den ursprünglichen Wert ab.

Da die Amplitude der b-Welle bei DA viel stärker zunimmt als ihre Anstiegszeit, erscheint die mittlere Anstiegsgeschwindigkeit der b-Welle, also ihre Steilheit im DA-ERG bei Verwendung mesopischer Reize größer als die des HA-ERG. Auffallend ist, daß im initialen HA-ERG unter Vogan die b-Wellensteilheit mit $2,1 \mu\text{V/ms}$ größer ist als die der Kontrollen ($1,9 \mu\text{V/ms}$), während unter Helenien die Steilheit mit $1,5 \mu\text{V/ms}$ am geringsten bleibt. Mit dem Abschalten des HA-Lichtes nimmt aber die b-Wellensteilheit der Kontrollen auf $3 \mu\text{V/ms}$ stärker zu als unter Helenien ($2,5 \mu\text{V/ms}$) und Vitamin A ($2,7 \mu\text{V/ms}$) (vgl. auch Abb. 5). Entsprechend verlaufen auch in der folgenden DA-Zeit die b-Wellensteilheitskurven von Helenien und Vogan dicht nebeneinander, aber um rund $0,5\text{--}0,6 \mu\text{V/ms}$ tiefer als die entsprechende Kurve der Kontrolltiere.

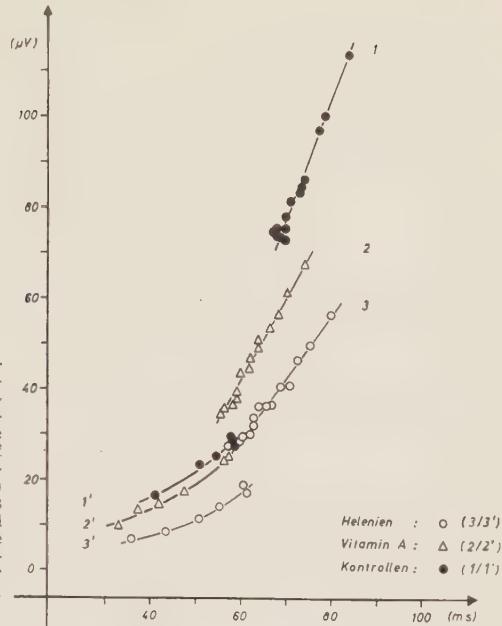
Diese Kurvenabstände bleiben auch bei einer erneuten HA gewahrt. Bemerkenswert ist dabei aber, daß mit dem Einsetzen der HA die b-Wellensteilheit zunächst unter den HA-Ausgangswert absinkt, aber dann bei den Kontrollen rasch über diesen Ausgangswert wieder ansteigt, d. h. die Steilheit der b-Welle nimmt mit der Dauer der HA zu, wohingegen in der DA-Phase nach der initialen Steilheitszunahme in den ersten Sekunden sich die b-Welle zunehmend träger konfiguriert (Abb. 3 b). Das gilt auch für die ERG der Helenien- und Vitamin A-Versuchsreihe, nur in anderen Größenordnungen.

In Abb. 3 b sind die Steilheiten der b-Welle in % der b-Wellensteilheit des HA-ERG aufgetragen. Es zeigt sich so, daß die relative Steilheitszunahme unter Helenien am stärksten und unter Vogan am geringsten ist. Diese Differenzen sind jedoch nicht signifikant. Die Kurven zeigen überdies Steilheitsschwankungen, die mit einer kleinen negativen Kerbe, d. h. mit einer Steilheitsverminderung beginnen. Aus allem geht hervor, daß — abgesehen von den ersten Sekunden der DA — der zeitliche Ablauf ganz vom Verhalten der b-Wellenamplitude bestimmt wird.

Die d-Welle ist unter Helenien am kleinsten und bei den Kontrollen am größten. Wiederum liegen hier die Kurven der d-Wellenamplitude der Helenien- und Vitamin A-ERG zusammen und unterscheiden sich signifikant von der Kontrollkurve ($IW < 1\text{‰}$). Auch in diesen Kurven gibt es in den ersten 10 s der DA einen negativen Knick, also eine vorübergehende Amplitudenabnahme. Die d-Wellendauer nimmt absolut und relativ mit der DA unter Vitamin A am stärksten, unter Helenien weniger und bei den Kontrollen am geringsten zu, allerdings sind diese Unterschiede bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von rund 5—1 % nicht unbedingt signifikant.

Um eine reproduzierbare Auswertungsmöglichkeit für die c-Welle zu erhalten, wurde nach dem Vorschlag von Müller-Limmroth und Jünemann⁸⁷ die sog. „c-Senke“, d. h. der Ansatzpunkt des off-Effekts in seinem Abstand von der Linie des kompensierten Ruhepotentials des Auges gemessen. Auch hier liegen die absoluten Amplitudenwerte für Vitamin A und Helenien weit unter denen der Kontrollserie und werden relativ (% der c-Senke unter HA) sogar identisch bei größer gewordenem Abstand von der entsprechenden Kurve der Kontrollen ($IW \sim 1\text{‰}$). Die c-Senke rückt allgemein mit der DA-Dauer höher und scheint nach einer gewissen Zeit einem konstanten Endwert zuzustreben, der bei den Kontrollen nach etwa 360 s DA, unter dem Einfluß von Helenien und Vitamin A aber schon früher erreicht zu sein scheint. Da diese Zunahme des c-Senkenabstandes von der Nulllinie unter DA auch durch die gleichzeitige b-Wellenvergrößerung zustande gekommen sein könnte, wurde die c-Senke zur b-Welle in Relation gesetzt, um den Einfluß der b-Wellenvergrößerung zu eliminieren. Auch danach scheint aber die c-Senke bei DA höher zu rücken. Außerdem verhalten sich bei dieser Betrachtungsweise die c-Senken der Vogan- und Kontrollversuche gleichartig, während sie unter Helenien wieder tiefer gerückt sind; dieser Befund läßt sich jedoch statistisch nicht ausreichend sichern ($IW = 5\text{—}1\text{‰}$).

Abb. 4. Das Verhalten der a-Wellentiefe (Ordinate in μV) zu der a-Wellendauer (Abscisse in ms). Die Meßpunkte haben voneinander den gleichen zeitlichen Abstand wie die Punkte in Abb. 2 und 3; der zeitliche Ablauf kommt zum Ausdruck, wenn die Kurven 1, 2 und 3 (der DA entsprechend) bzw. 1', 2' und 3' (HA-Werte) jeweils von der Bezifferung aus beginnend gelesen werden. Man erkennt, daß die Werte für Helenien bei Dunkeladaptation (Kurve 3) in die Meßwerte der Kontrollen unter Helladaptation (Kurve 1') übergehen.



Besonders eindrucksvoll verhält sich die a-Welle. Wird ihre Amplitude gegen die Adaptationsdauer aufgetragen, so liegen die absoluten HA-Werte unter Helenien- und Vitamin A-Einfluß ziemlich dicht beim HA-Wert der Kontrollen. Mit Beginn der DA vertieft sich die a-Welle sofort beträchtlich — bei den Kontrollen von $28 \mu V$ auf $114 \mu V$ —, während ihre Amplitude unter Helenien nur von $17 \mu V$ auf $54 \mu V$ und unter Vitamin A von $24 \mu V$ auf $68 \mu V$ zunimmt. Bei weiterer DA wird die a-Welle in allen Versuchen anfangs rasch, später langsamer wieder kleiner, bis sie nach etwa 180 s einen konstanten Endwert erreicht.

Umgekehrt verhält sich die a-Welle in einer anschließenden erneuten HA-Phase. Die a-Welle wird dann generell tiefer als im anfänglichen HA-ERG, wächst aber rasch wieder auf den Ausgangswert an.

Die Relativwerte der a-Wellentiefe, in % der a-Wellentiefe des HA-ERG aufgetragen, verhalten sich so wie die Absolutwerte. Die Dauer der a-Welle zeigt ein entsprechendes Verhalten. Auch sie wird mit Beginn der DA länger, verkürzt sich aber ebenfalls in den nächsten 180 s DA wieder auf einen konstanten Wert, der allerdings bei den Kontrollen immer noch größer als der HA-Wert ist. Unter Helenien und Vitamin A strebt die a-Wellendauer hingegen während der DA dem HA-Wert zu; sie verkürzt sich also stärker.

Eine erneute HA verkürzt die a-Wellendauer unter den Ausgangswert; dann tritt aber eine Verlängerung ein, so daß nach etwa 110 s HA bei den Kontrollen der Ausgangswert wieder erreicht wird. Unter Helenien und Vitamin A ist die initiale Verkürzung der a-Wellendauer bei erneuter HA stärker als bei den Kontrollen, so daß in 110 s HA der Ausgangswert noch nicht erreicht wird.

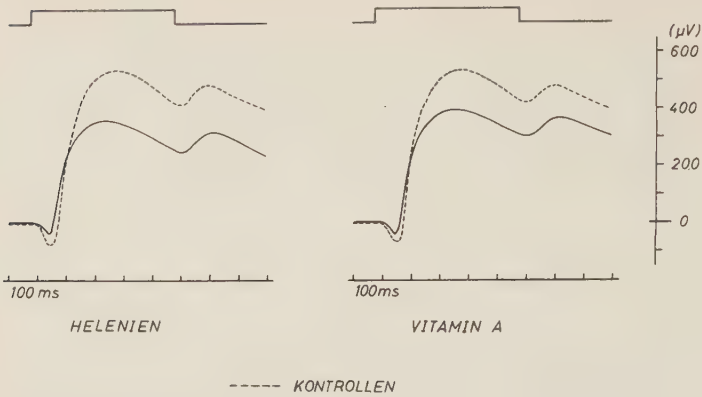


Abb. 5. Schematische Darstellung der ERG-Befunde unter Helenien- und Vitamin A-Einwirkung nach etwa 150 s DA.

Abb. 4 zeigt die Unterschiede zwischen den drei Versuchsreihen deutlich. Wie man sieht, wird bei DA die a-Welle der Kontroll-ERG sofort tief mit breiter Basis und nimmt dann — zunächst rasch, später langsamer — wieder an Amplitude und Dauer bis zu einem selbst bei isolierten Bulbi längere Zeit gehaltenen Niveau ab, was am Zusammenrücken der Meßpunkte deutlich zu erkennen ist. Die a-Wellen der Vitamin A- und Helenien-Versuche sind bei qualitativ gleichartigem zeitlichen Verlauf schmäler und besonders flacher, so daß die Endwerte der Kurven nahe an die HA-Werte der Kontrollen heranreichen.

Abschließend seien die wichtigsten ERG-Befunde noch einmal schematisch zusammengefaßt (Abb. 5): Unter Vitamin A und Helenien verkürzt und verkleinert sich die a-Welle, nimmt die b-Wellenamplitude ab und rückt die c-Senke (namentlich unter Helenien) tiefer. Das sind ERG-Veränderungen, wie sie gleichsinnig auch beim Übergang von Dunkelheit zu Helligkeit, also beim *Helladaptationsvorgang* zu beobachten sind. Helenien und Vitamin A haben demnach — wenn auch mit gewissen, noch zu diskutierenden Unterschieden — einen photopisierenden Effekt.

Besprechung der Ergebnisse

ERG-Registrierungen von Tieren (Ratten) im Vitamin A-Mangel hat zuerst Tansley¹²⁰ durchgeführt. Sie beobachtete, daß bei diesen Tieren die b-Wellenamplitude wie bei normalen Tieren unter der DA bis auf einen konstant bleibenden Endwert zunimmt, jedoch sind b-Wellenzunahme und Endwert geringer. Beim Menschen fehlt bei der Vitamin A-Mangel-Hemeralopie bei mittleren Reizstärken das ERG überhaupt oder wenigstens sein skotoptischer Anteil, aber auch der photoptische Anteil wie die a- und x-Welle werden in Mitleidenschaft gezogen (Bornschein und Vukovich¹⁴). Unter der Vitamin A-Therapie wird das ERG qualitativ wieder normal, doch erreicht die b-Welle nicht mehr ihre ursprüngliche Höhe (Auerswald, Bornschein und Zwiauer⁴; Karpe, Rik-

kenbach und Thomasson⁶³). Die Adaptationskurven werden im Stäbchen- und im Zapfenanteil bei Vitamin A-Mangel um 2 logarithmische Einheiten erhöht (Wald, Jeghers und Arminio¹³⁸) und nähern sich ebenfalls unter Vitamin A-Therapie wieder der Normalkurve. Im Gegensatz zur congenitalen Hemeralopie sind also unter Vitamin A-Mangel die Stäbchen- und Zapfenfunktion gestört, wobei eine lineare Regression zur Dauer des Vitaminentzuges besteht (Bornschein und Vukovich¹⁴, Carroll und Haig²⁰). Über den Einfluß von Helenien auf das ERG normaler Tiere gibt es in der Literatur nur einen Hinweis von Autrum in den FIAT-Reviews, aus dem hervorgeht, daß dabei eine ERG-Vergrößerung festgestellt worden sei. Schon diese Befunde lenken zusammen mit dem Tatbestand, daß bei den tapetoretinalen Degenerationen mit den typischen Pigmentverwerfungen die Hemeralopie ein frühes und stets vorhandenes Begleitsymptom ist, die Aufmerksamkeit auf das Pigmentepithel. Hinzu kommt noch, daß es außer dieser Nachtblindheit noch eine Dämmerungsblindheit gibt, die bemerkenswerterweise auf Lactoflavin anspricht (Pock-Steen⁹⁸), das in freier Form auch nur im Pigmentepithel anzutreffen ist. Es sei weiterhin daran erinnert, daß bei einer operierten Ablatio retinae die b-Wellenhöhe des postoperativ abgeleiteten ERG stets davon abhängt, ob die chorioideale O₂-Versorgung im abgelösten Bezirk wieder ausreicht (Karpe und Rendahl⁶⁴). Auch führen alle Erkrankungen des Auges, die den Kreislauf beeinträchtigen (Myopien, Chorioitiden, Retinitiden, Netzhautblutungen), auf Grund mangelhafter Carotin- und Vitamin A-Zufuhr zu Adaptationsstörungen (Schober¹⁰⁹). Andererseits gibt es häufig pathologische Pigmentierungen in der Retina, wenn Stoffwechselstörungen vorliegen. Die Zahl der Argumente, die die Wirkung des Carotins, des Vitamins A und des Xanthophylls, also von Stoffen, die konjugierte Doppelbindungen enthalten, mehr in das Gebiet des Pigmentepithels verlegen, ließe sich erheblich vergrößern; es mögen aber diese kurzen Hinweise genügen, um die Berechtigung für die Ansicht abzuleiten, daß das Pigmentepithel und seine „Wanderung“ nicht nur der Abschirmung der Rezeptorenaußenglieder dient, um die Sehschärfe des Auges zu erhalten. Die Sehschärfe ist eine Frage nervöser Hemmungsprozesse im rezeptiven Feld und in seiner Nachbarschaft, die je nach der Flankenbreite der Streulichkegel der zu unterscheidenden Lichtpunkte verschieden stark angelassen werden. Das Pigmentepithel ist dagegen die Struktur, die die Grundbedingungen für die photochemischen Primärprozesse schafft und aufrecht erhält. Die Sehstoffe sind ohne die Arbeit des Pigmentepithels mehr oder weniger wertlos; denn jede Pigmentepithelschädigung bedeutet Blindheit trotz vorhandener Sehstoffe. Abgesehen von den klinischen Befunden bei Erkrankungen im Bereich des Pigmentepithels und abgesehen von den sehr aufschlußreichen elektoretinographischen Untersuchungen von Noell⁹⁰ geben auch die topochemischen Erhebungen von Eichner³⁰ sowie Stoffwechselversuche (Lit. s. Pirie und van Heyningen⁹⁷) manche Beweise, daß im Pigmentepithel Transphos-

phorylierungen zur Produktion energiereicher Phosphate zur Erhaltung von Ionenkonzentrationsunterschieden retinal und retroretinal (Ruhepotential des Auges) durchgeführt werden, daß dort eine anaerobe Glykolyse stattfindet, die für die Rezeptoren unerläßlich ist (Süllmann¹¹⁵) und daß hier vor allem biologische Oxydationen ablaufen, die u. a. mit der Rhodopsinregeneration zu tun haben. Darum sind in Dunkelheit in der mit dem Pigmentepithel verbundenen Retina der O_2 -Verbrauch und die CO_2 -Produktion erhöht (Jongbloed und Noyons⁶², Fischer und Jongbloed³⁴) und darum ist bei niedrigen O_2 -Partialdrücken die Rhodopsinregeneration erheblich verzögert (Hosoya⁵¹, Zewi¹⁴⁷). Das Pigmentepithel muß gegenwärtig sein (Hubbard und Wald^{55, 56}). Nur dann wird der oxydative Kohlenhydratabbau eingeleitet. Das Pigmentepithel stellt die dafür notwendige Codehydrase I (DPN) bereit (Hubbard⁵²), die in Gegenwart von Fructosediphosphorsäure und Alkoholdehydrogenase Retinen₁ zu Vitamin A₁ reduziert (Hubbard⁵², Hubbard und Wald⁵⁶, Wald und Hubbard¹³⁷, Wald und Brown¹³³). Die Neubildung von Rhodopsin aus Vitamin A sowie die Retinenbindung an das Opsin sind stoffwechselabhängig (Hubbard und Wald^{55, 56}, Wald^{130, 131}). Auch die durch Belichtung auftretende freie anorganische Phosphorsäure wird im Pigmentepithel wieder organisch gebunden (Süllmann¹¹⁵).

Da aber der Sauerstoffverbrauch in der Dunkelheit größer als bei Belichtung ist, andererseits aber die aerobe Glykolyse bei Belichtung ausgedehnter als in Dunkelheit wird (Oguchi⁹², Takano¹¹⁸), dürften oxydative Prozesse auch noch für andere Vorgänge als für die Sehstoffregeneration notwendig sein. Obwohl das Pasteur-Enzym (Warburg und Negelein¹⁴⁰), das die Aufgabe hat, bei höheren O_2 -Angeboten die anaerobe Glykolyse zu Gunsten der oxydativen Abbauprozesse zu hemmen (Laser⁷²), im Pigmentepithel fehlt (Ogihara⁹¹, Schall¹⁰⁶, Majima⁷⁸), finden sich dort doch Mitochondrien mit den Enzymen des Warburg-Keilin-Systems und des Zitronensäurezyklus (Lehmann und Wagli⁷³, Weber¹⁴³, Eichner³⁰), so daß auch hier in Gegenwart von Kaliumionen Atmungskettenphosphorylierungen stattfinden müssen (Warburg¹³⁹, Preßmann und Lardy⁹⁹). Entsprechend ist das Pigmentepithel cyanidempfindlich. Solche Mitochondrien sind überdies in den Zapfen reichlicher als in den Stäbchen vorhanden (Eichner³⁰). Es liegt daher nahe, anzunehmen, daß die Photopisierung der Retina mehr einen oxydativen Stoffwechsel, ihre Skotopisierung dagegen mehr einen anoxydativen Stoffwechsel erfordert. Natürlich laufen beide Vorgänge nebeneinander ab, nur wird der eine oder andere Prozeß jeweils vorherrschen, was von den gegebenen Bedingungen, unter denen die Retina zu atmen hat, abhängt. Unseres Erachtens ist dieser Dualismus notwendig, weil in der Netzhaut trotz ungünstiger Durchblutungsverhältnisse gewaltige Stoffumsetzungen ablaufen müssen, um photochemische Primärprozesse überhaupt für längere Zeit zu ermöglichen; denn im Gefolge der Lichtquantenabsorption in den Sehstoffen kommt es — wie in der Einleitung ausgeführt — außer zu anderen Bin-

dungen zwischen Chromophoren und Trägerprotein zu mannigfachen stofflichen Sekundärumssetzungen, die nur durch erheblichen Energieaufwand rückgängig gemacht werden können. Daß die Rhodopsinregeneration dabei nicht so bedeutend ist, wie es heute oft noch die Lehrmeinung ist, wurde gleichfalls in der Einleitung erörtert. Wo aber Stoffwechselvorgänge größeren Ausmaßes stattfinden, besteht auch ein vermehrter O_2 -Bedarf. Trotz ungünstiger Zirkulationsverhältnisse ist die O_2 -Aufnahme der Retina tatsächlich dreifach höher als die des Gehirns (Warburg¹³⁹, Warburg, Posener und Negelein¹⁴¹).

Es ergibt sich die Kardinalfrage, auf welche Weise der Retina diese enorme O_2 -Aufnahme ermöglicht wird. Der O_2 -Antransport muß sich im Bereich des Pigmentepithels abspielen; denn er ist nur in Gegenwart von Pigmentepithel so hoch. Betrachtet man ein histologisches Präparat der Retina, so fällt die eigenartige Anordnung der Retina auf. Die Retina „schwimmt sozusagen auf dem chorioidealen Blutsee“, davon getrennt nur durch die Bruchsche Membran und das Pigmentepithel. Es brauchen also an diesen Stellen nur O_2 -Überträger vorhanden zu sein, damit der O_2 -Bedarf der funktionswichtigen skleralen Retinaseite gedeckt werden kann. Hier bietet sich zunächst einmal freies Lactoflavin an, das bei Belichtung infolge Strahlungsabsorption bekanntlich fluoresziert, dabei Sauerstoff abgibt und selbst zu Lumiflavin und Lumichrom reduziert wird (Brunner und Baroni¹⁷, Buschcke¹⁸). In Verbindung mit Oxydoreduktionen könnte dieses nur im Pigmentepithel vorkommende System bereits Sauerstoff übertragen. In ähnlicher Weise, aber in Gegenwart des Warburg-Keilin-Systems wirkt das Oxycarotin Xanthophyll — analog der früher geschilderten Wirkung des gelben Maculapigments — aber auch das freie Vitamin A. Ein ähnliches Prinzip könnte dem Helenien zugrunde liegen. Natürlich ist Vitamin A auch noch beim Rhodopsin- und Jodopsin-Aufbau als Baustein beteiligt. Es ist aber denkbar, daß das beim Zerfall entstehende trans-Vitamin A vor seiner Umwandlung — falls diese überhaupt stattfindet — im Pigmentepithel abgelagert wird, um noch dem Sauerstofftransport zu dienen. Das cis-Vitamin A müßte in diesem Fall laufend dem strömenden Blut entnommen werden. Helenien ist dagegen an der Rhodopsinherstellung nicht unmittelbar beteiligt. Gelangt Helenien in die Retina — und das dürfte nach Hayano und Koide⁴⁴ sowie nach Cüppers und Wagner²³ außer Frage stehen —, so wirkt es im Pigmentepithel bei der Sauerstoffübertragung. Dabei könnten beim unveresterten Xanthophyll die beiden alkoholischen OH-Gruppen an den Iononringen reduziert werden. So könnte sich der Befund von Hayano und Koide⁴⁴ erklären, daß das freie Xanthophyll wirksamer als sein Palmitinsäureester ist. Da aber in der Natur zahlreiche Carotinoide gerade als Palmitinsäureester vorkommen und trotzdem Sauerstoff übertragen, kann man sich in Anlehnung an die Auffassung von Schenck^{107, 108} vorstellen, daß das Xanthophyll durch Bildung phototrop isomerer Diradikale auch in der veresterten Form O_2 -affin ist und damit Sauerstoff aufnehmen und wieder abgeben kann. Solche Di-

radikale enthaltenden Stoffe kommen in der Retina sicher vor (Ball, Collins, Dalvi und Morton⁸, Ball, Goodwin und Morton⁹, Ball und Morton¹⁰) und können im Protoplasma durch eine Röntgenbestrahlung sogar gebildet werden (Bacq⁷).

Hier sei an die in der Einleitung aufgezeigten widersprechenden Beurteilungen der Helenienwirkungen im klinischen Versuch erinnert. Es dürfte nach dieser Diskussion verständlich sein, warum wir eingangs die adaptometrischen und nyktometrischen Verfahren als ungeeignet für die Untersuchung der Stoffwechselwirkung des Heleniens angesehen haben. Sicherlich wird man — je nach der Auswahl der Fälle — Helenieneffekte gelegentlich auch mit diesen Untersuchungsverfahren erhalten. Es kommt eben ganz auf den Funktionszustand des Sauerstofftransportsystems in der Retina an, ob man durch zusätzliche Heleniengaben eine verbesserte Adaptationskurve bekommt oder nicht, zumal die mit der Dunkeladaptation einhergehenden Stoffwechselprozesse nur z. T. Sauerstoff benötigen. Würden wir eine Funktionsprüfung besitzen, von der wir sicher wüßten, daß sie Strukturen testet, die ihren Energiebedarf ausschließlich oder wenigstens vorwiegend oxydativ decken, so würde diese Methode u. E. Helenienwirkungen aufzeigen. Das ERG ist nun weitgehend auf oxydative Prozesse angewiesen, obgleich auch die Glykolyse und die Transphosphorylierung beteiligt sind (Noell⁹⁰). So weisen auch die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen ERG-Veränderungen auf eine Stoffwechselwirkung der untersuchten Substanzen hin. Daß das ERG unter Helenien und Vitamin A mehr photopischen Charakter annimmt, deutet darauf hin, daß in der Retina jetzt der oxydative Stoffwechsel unter Einschaltung der Enzyme des Warburg-Keilin-Systems und des Zitronensäurezyklus in den Mitochondrien des Pigmentepithels und der Zapfen überwiegt. Damit wäre auch erklärbar, warum nach Vitamin A und Helenien unter DA die Blendungsneigung der Retina wesentlich geringer wird. Vitamin A und Helenien brauchen dabei allein schon wegen ihrer chemischen Konstitutionsverschiedenheit nicht gleichartig zu wirken, was auch in den ERG-Befunden zum Ausdruck kommt. Für klinische Belange deuten auch unsere Befunde darauf hin, daß Helenien immer dann therapeutisch verwandt werden kann, wenn im Gebiet Rezeptoren-außenglieder-Pigmentepithel-Chorioidea eine Durchblutungs- oder Stoffwechselstörung vorliegt.

Zusammenfassung

Das ERG isolierter Froschbulbi wurde unter dem Einfluß von Helenien und Vitamin A untersucht. Als wesentliche Befunde ergaben sich eine Verkürzung und Verkleinerung der a-Welle, eine Abnahme der b-Wellenamplitude und ein Tieferücken der c-Senke, was als Ausdruck eines photopisierenden Effektes gewertet wurde. Daraus wurde geschlossen, daß Helenien und Vitamin A wegen ihrer Eigenschaften als Stoffe mit konjugierten Doppelbindungen im Pigmentepithel als Sauerstoffüberträger den oxydativen Retinastoffwechsel fördern.

Summary

The electroretinogram of isolated bulbi of frogs which have been treated with vitamin A and helenien has been examined. The most important findings are summarized as follows: The a-wave is shortened and diminished, the amplitude of the b-wave is decreased and the c-descent is depressed. These observations are regarded as an expression of a photopsia-like effect. It is concluded from the results obtained that vitamin A and helenien, compounds containing conjugated double linkages, as oxygen-carriers promote the oxidative metabolism of the retina in the pigmented epithelium.

Résumé

On examine électrorétinographiquement des globes oculaires de grenouilles sous l'influence d'helenium et de vitamine A. Les résultats principaux ont été une diminution de la courbe a, une diminution d'amplitude de la courbe b, un approfondissement de la chute c et on a interprété cela comme l'expression d'un effet photopsique. On en a conclu que l'helenium et la vitamine A, à cause de leurs propriétés de substances avec double combinaison dans l'épithélium pigmentaire, favorisent en tant qu'oxydants le processus d'oxydation de la rétine.

Schrifttum

- 1 Adler, F. H., Physiology of the eye. St. Louis 1953 — 2 Amenomija, J., Acta Soc. ophth. Jap. 35, IV (1931): 132 — 3 Atzler, S., Diss. Univ. Königsberg 1939 — 4 Auerswald, W., H. Bornschein u. A. Zwiauer, Graefes Arch. Ophth. 150 (1950): 301 — 5 Autrum, H., Zschr. vgl. Physiol. 32 (1950): 176, ders., Klin. Wschr. 31 (1953): 241 — 6 Aykroyd, W. R., Lancet 1, 1930 — 7 Bacq, M., Experientia 7 (1951): 11 — 8 Ball, S., F. Collins, P. D. Dalvi and R. A. Morton, Biochem. J. 45 (1949): 304 — 9 Ball, S., T. W. Goodwin and R. A. Morton, Biochem. J. 42 (1948): 516 — 10 Ball, S. and R. A. Morton, Biochem. J. 45 (1949): 298 — 11 Berger, P. et J. Ségal, Compt. rend. Soc. Biol. 143 (1949): 308 — 12 Beuningen, E. G. A. van, Graefes Arch. Ophth. 149 (1949): 490 — 13 Birnbacher, T., Die epidemische Mangelhemeralopie. Berlin 1927 — 14 Bornschein, H. u. V. Vukovich, Graefes Arch. Ophth. 153 (1953): 484 — 15 Brindley, G. S., J. Physiol. 134 (1956): 360 — ders., Symp. on visual problems of colour 19, 1957 — 16 Brindley, G. S. and E. N. Willmer, J. Physiol. 116 (1952): 350 — 17 Brunner, O. u. E. Baroni, Sber. Akad. Wiss. Wien II B 145 (1936): 484 — 18 Buschcke, W., Tabulae biol. 22/2 (1951): 173 — 19 Busck, G., zit. n. W. Trendelenburg, Der Gesichtssinn. Berlin 1943 — 20 Caroll, F. D. and Ch. Haig, Transact. Amer. Acad. Ophth. Otolaryng. 50 (1950): 193, dies., Arch. Ophth. 50 (1953): 35 — 21 Chance, B. and B. Strehler, Nature 180 (1957): 749 — 22 Collins, F. D., J. N. Green and R. A. Morton, Biochem. J. 56 (1954): 493 — 23 Cüppers, C. und E. Wagner, Klin. Mbl. Augenhk. 117 (1950): 59, dies., Klin. Mbl. Augenhk. 118 (1951): 288 — 24 Dartnall, H. J. A., The visual pigments. London 1957 — 25 Dartnall, H. J. A. and L. C. Thomson, Nature 164 (1949): 876 — 26 Della-porta, A., Arch. Ophth. 146 (1943): 377 — 27 Denton, E. J. and F. J. Warren, Nature 178 (1956): 1059, dies., J. mar. biol. Ass. U. K. 36 (1957): 651 — 28 Drigalski, W. von, Klin. Wschr. 18 (1939): 1269, ders., ebda., 18 (1939): 1318, ders., ebda., 19 (1940): 294, ders., Zschr. Vitaminforsch. 9 (1939): 325 — 29 Eggert, J., Lehrbuch der physikalischen Chemie. 7. Aufl. Leipzig 1948: 634 — 30 Eichner, D., Zschr. Zellforsch. 43 (1956): 513 — 31 Euler, H. von, Extr. Congr. internat. Soc. Sc. d'Hygiène Aliment. 1937 — 32 Evans, J. N. and R. A. McFarland, Amer. J. Ophth. 21 (1938): 968 — 33 Ferreira, C. de et C. A. da Maia, Gaz. Med. Portug. 9 (1956): 579 — 34 Fischer, F. P. u. J. Jongbloed, Arch. Augenhk. 109 (1936): 452 — 35 Fridericia, L. S. and E. Holm, Amer. J. Physiol. 73 (1925): 63 — 36 Friede, R., Klin. Mbl. Augenhk. 120 (1952): 605 — 37 Glees, M., Ber. Dtsch.

- Ophthalm. Ges. **1949**: 225, *ders.*, Graefes Arch. Ophth. **145** (1949): 465 — 38 *Glees, M., K. H. Rochels u. W. A. Wüstenberg*, Graefes Arch. Ophth. **153** (1952): 188 — 39 *Granit, R.*, Nord. Med. **1939**: 2700 — 40 *ders.*, Receptors and sensory perception. Chicago 1955, *ders.*, Studium generale **10** (1957): 244 — 41 *Güth, V. u. W. Müller-Limmroth*, Zschr. Biol. **110** (1958): 183 — 42 *Hamburger, F. A.*, Das Sehen in der Dämmerung. Wien 1949 — 43 *Haußer, K. W.*, Zschr. techn. Physik **15** (1934): 10, *ders.*, Naturwiss. **20**, 1932 — 44 *Hayano, S. u. Y. Koide*, Rinsho Ganka **11** (1957): 1167 — 45 *Heinsius, E.*, Dtsch. Militärarzt **3** (1938): 451, *ders.*, ebda., **5** (1940): 449, *ders.*, Med. Welt **15** (1941): 341, *ders.*, Med. Klin. **1953**: 1370 — 46 *ders.*, Medizinische **1955**: 951 — 47 *Heinsius, E. u. F. A. Hamburger*, Klin. Mbl. Augenhk. **106** (1941): 443, *dies.*, ebda., **109** (1943): 204, *dies.*, Med. Welt **15** (1941): 341 — 48 *Hertel, E.*, Zschr. allg. Physiol. **4**, 1904, *ders.*, ebda., **5**, 1905, *ders.*, ebda., **6**, 1906, *ders.*, Graefes Arch. Ophth. **65**, 1907 — 49 *Hollaender, A.*, Radiation Biology III. New York-Toronto-London 1956 — 50 *Holm, E.*, Amer. J. Physiol. **73** (1925): 465 — 51 *Hosoya, Y.*, zit. n. *Hwang, T.*, Jap. J. Physiol. **1** (1950): 169 — 52 *Hubbard, R.*, J. Gen. Physiol. **37** (1954): 373 — 53 *ders.*, Nature **181** (1958): 1126 — 54 *Hubbard, R.*, *R. J. Gregerman* and *G. Wald*, J. Gen. Physiol. **36** (1952/53): 415 — 55 *Hubbard, R. and G. Wald*, Proc. nat. Acad. Sci. **37** (1951): 69 — 56 *dies.*, Science (Lancaster, Pa) **115** (1952): 60 — 57 *Høygaard, A.*, Klin. Wschr. **19** (1940): 1139 — 58 *Ika, S.*, Nippon Ganka Kiyo (Fol. ophth. jap.) **6** (1955), 4 — 59 *Imaizumi, K. u. D. Atsumi*, Rinsho Ganka **11** (1957): 213 — 60 *Isaacs, B. L.*, *F. T. Jung* and *A. C. Ivy*, Arch. Ophth. **24** (1940): 698 — 61 *Jayle, G.*, Rapport pour la Commission des Essais des Médicaments de 2. oct. 1953 — 62 *Jongbloed, J. u. A. K. Noyons*, Zschr. Biol. **97** (1936): 399 — 63 *Karpe, G.*, *K. Rickenbach u. S. Thomasson*, Acta ophthalm. **28** (1950): 300 — 64 *Karpe, G. u. J. Rendahl*, Acta ophth. **30** (1952): 303 — 65 *Kauffmann, H.*, Zschr. wiss. Photogr. I **1903**: 60 — 66 *Kinugasa, J. u. Y. Hasegawa*, Nippon Ganka Kiyo (Fol. ophth. jap.) **16** (1955), 4 — 67 *Klaes, H. H. u. H. Riegel*, Med. Wschr. **5** (1951): 334 — 68 *Kravkov, V. u. E. N. Semenovskaja*, Arch. ophth. **132**, 1934 — 69 *Kuhn*, in: *B. Flaschenträger u. E. Lehnartz*, Physiologische Chemie. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951 — 70 *Kuwana, Y.*, Acta Soc. ophth. Jap. **38** (1934), 1 — 71 *Lackner, F.*, Münch. Med. Wschr. **1952**: 2611 — 72 *Laser, H.*, Biochem. J. **31** (1937): 1677 — 73 *Lehmann, F. E. u. H. R. Wagli*, Zschr. Zellforsch. **39** (1954): 618 — 74 *Lewis, J. M. and Ch. Haig, J.* Pediatr. **15** (1939): 812 — 75 *Linder, A.*, Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. 2. Aufl. Basel 1951 — 76 *Livingstone, P. C.*, Lancet II **1944**: 33, *ders.*, Lancet II **1944**: 67 — 77 *Lkeda, L.*, *M. Miyazawa u. T. Kusube*, Nippon Ganka Kiyo (Fol. ophth. jap.) **6** (1955): 3 — 78 *Maijma, K.*, Graefes Arch. ophth. **115** (1925): 286 — 79 *Marquardt, P.*, Tabulae biol. **22/2** (1951): 143 — 80 *Matsushita, K. u. M. Tani*, Ganka Rinsho **10** (1956): 1254 — 81 *Meesmann, A.*, Med. Klin. **46** (1951), H. 45 — 82 *Merker, E.*, Zool. Anz. **65**, 1925, *ders.*, Zool. Jb. Physiol. **42**, 1926, *ders.*, ebda. **46**, 1926, *ders.*, Verh. Dtsch. Zool. Ges. **1929**, *ders.*, Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc. **9**, 1939, *ders.*, Zool. Jb. Physiol. **56**, 1936, *ders.*, Verh. Dtsch. Zool. Ges. Naturw. u. Heilk. **1939**: 95, *ders.*, Naturwiss. **27** (1939): 470, *ders.*, ebda., **27** (1939): 786, *ders.*, Verh. VII. Internat. Entomolog. Kongr. **1939**, *ders.*, Ber. wiss. Biol. **54**, 1940 — 83 *Monjé, M.*, Graefes Arch. ophth. **148** (1943): 679 — 84 *Mosci, L.*, Ann. d'ottalm. e clin. ocul. **82** (1956): 237 — 85 *Müller-Limmroth, W. u. V. Güth*, Zschr. Biol. **108** (1956): 266 — 86 *dies.*, ebda., **110** (1958): 161 — 87 *Müller-Limmroth, W. u. G. Jünemann*, Zschr. Biol. **110** (1958): 1 — 88 *Munz, F. W.*, J. Physiol. **140** (1958): 220 — 89 *Niedermeier, S.*, Dtsch. Med. Wschr. **76** (1957): 210, *ders.*, Medizinische **1952**: 1162 — 90 *Noell, W. K.*, J. Cellul. Comp. Physiol. **37** (1951): 283, *ders.*, ebda., **40** (1952): 25, *ders.*, Amer. J. Ophth. **35** (1952): 126, *ders.*, ebda., **170** (1952): 217, *ders.*, ebda., **38** (1954): 78, *ders.*, Studies on the electrophysiology and the metabolism of the retina. Randolph, Texas 1953, *ders.*, Amer. J. Ophth. **40** (1955): 60 — 91 *Ogihara, H.*, Nagoya J. Med. Sc. **12** (1938): 183 — 92 *Oguchi, T.*,

Acta ophth. Jap. **38** (1934): 99 — 93 Ottoson, D. and G. Svaetichin, Acta physiol. Scand. **29** (1953): 538, Suppl. 106 — 94 dies., Cold. Spring. Harb. Symp. Quart. Biol. **17** (1952): 165 — 95 Pfeifer, H., Graefes Arch. Ophth. **159** (1957): 311 — 96 Pies, R. u. H. Wendt, Klin. Wschr. **18** (1939): 429, dies., ebda., **19** (1940): 419 — 97 Pirie, A. and R. van Heyningen, Biochemistry of the eye. Oxford 1956 — 98 Pock-Stein, P. H., Geneesk. tschr. Ned.-Indie **1939**: 1986 — 99 Preßmann, B. C. u. H. A. Lardy, Biochim. biophysica acta **18** (1955): 482 — 100 Raab, O., Zschr. Biol. **39**, 1900 — 101 Rauch, R., Ursache und Behandlung der Dämmerungssehschwäche — 102 Reichel, H. u. A. Bleichert, Klin. Wschr. **36** (1958): 225 — 103 Reif, E., Erfahrungsber. d. Med. Abtlg. d. Silikose-Forsch. Inst. d. Bergbau-Berufsgenossenschaft, Bochum — 104 Robertson, G. W. and J. Yudkin, J. Physiol. **103** (1944): 1 — 105 Rose, H. W. u. J. Schmidt, Klin. Wschr. **1946/47**: 278 — 106 Schall, E., Graefes Arch. Ophth. **115** (1925): 666 — 107 Schenck, G. O., Zschr. Elektrochem. **57** (1953): 675 — 108 ders., Naturwiss. **40** (1953): 212 — 109 Schober, H., Das Sehen I u. II, Mühlhausen 1950 u. 1953 — 110 Stiles, W. S., in: Transaction of the optical Convention of the worshipful Company of Spectacle Makers. London 1948, 97—107 — 111 Studnitz, G. von, Retinale Primärprozesse, in: Physiologie des Sehens. 2. Aufl. Leipzig 1952 — 112 ders., Dtsch. Med. Wschr. **76** (1951): 550, ders., Klin. Mbl. Augenhk. **120** (1952): 632 — 113 Studnitz, G. von u. H. K. Loevenich, Klin. Mbl. Augenhk. **111** (1947): 193 — 114 Sugita, Y., Graefes Arch. Ophth. **115** (1925): 260 — 115 Süllmann, H., in: B. Flaschenträger u. E. Lehnartz: Physiologische Chemie. II/2 a, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956, 864 — 116 Svaetichin, G., Acta physiol. Scand. **29** (1953): 565, Suppl. 106 — 117 ders., ebda., **29** (1953): 601, Suppl. 106 — 118 Takano, M., Acta ophth. Jap. **38** (1934): 1307, ders., ebda., **39** (1935): 162 — 119 Tani, Y., E. Ichioka u. H. Wada, Nippon Ganka Kiyo (Fol. ophth. jap.) **7** (1956): 23 — 120 Tansley, K., J. physiol. **71** (1931): 442 — 121 Tappeiner, H. von, zit. n. W. Trendelenburg, Der Gesichtssinn. Berlin 1943 — 122 Tölle, R., Über die Beeinflussung der Dämmersehfähigkeit und der Blendempfindlichkeit durch Adaptinol. Diss. Münster 1956 — 123 — Tomita, T., Jap. J. Physiol. **1** (1950): 110 — 124 Tomita, T. and A. Funaishi, J. Neurophysiol. **15** (1952): 75 — 125 Tomita, T., A. Funaishi and H. Mizuno, Proc. XIX. Internat. Physiol. Congr. Montreal 1953: 829 — 126 Tomita, T., A. Funaishi and H. G. Shino, Jap. J. Physiol. **2** (1951): 147 — 127 Tomita, T., H. Mizuno and T. Ida, Jap. J. Physiol. **2** (1952): 171 — 128 Tomita, T. and Y. Torihama, Jap. J. Physiol. **6** (1956): 118 — 129 Uemura, M., Y. Uemura, A. Ishikawa and H. Ishikawa, Rinsho Ganka **10** (1956): 778, dies., **11** (1957): 489 — 130 Wald, G., Vision, in: O. Glasser, Medical Physics. Chicago 1944 — 131 ders., Science (Lancaster, Pa.) **113** (1951): 287, ders., J. optic. Soc. America **41** (1951): 949 — 132 Wald, G. and P. K. Brown, J. Gen. Physiol. **35** (1951/52): 797 — 133 dies., Nature **177** (1956): 174 — 134 Wald, G., P. K. Brown and P. Smith, Fed. Proc. **11** (1952): 304 — 135 Wald, G., P. K. Brown and P. H. Smith-Brown, Nature **180** (1957): 969 — 136 Wald, G., J. Durell and R. C. St. George, Science (Lancaster, Pa.) **111** (1950): 179 — 137 Wald, G. and R. Hubbard, Nature **180** (1957): 278 — 138 Wald, G., H. Jeghers and J. Arminio, Amer. J. Physiol. **123** (1938): 732 — 139 Warburg, O., zit. n. K. Lang, in: W. Trendelenburg u. E. Schütz, Lehrbuch der Physiologie, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952: 365 — 140 Warburg, O. u. E. Negelein, Biochem. Zschr. **214** (1929): 101 — 141 Warburg, O., K. Posener u. E. Negelein, Biochem. Zschr. **152** (1924): 319 — 142 Weale, R. A., zit. n. H. J. A. Dartnall and L. C. Thomson, Nature **164** (1949): 876 — 143 Weber, R., Zschr. Zellforsch. **39** (1954): 630 — 144 Willmer, E. N. and W. D. Wright, Nature **156** (1945): 119 — 145 Wüstenberg, W., Klin. Mbl. Augenhk. **119** (1951): 524 — 146 Yamada, H. u. T. Hozuni, Rinsho Ganka Iho **50** (1956): 1049 — 147 Zewi, M., Acta Soc. sc. Fenn. N. S. B. **2** (1939): 4

Nachtrag: 82a Mizukawa, K. u. Mitarb., Rinsho Ganka **21** (1958): 153 — 121a Terada, Y. u. Mitarb., Rinsho Ganka **12** (1958): 179

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg/Br.
(Direktor Prof. Dr. S. Janssen)*

Der Wärmeverlust über die Oberfläche der Niere *

Von Günter Grupp und Klaus Heyn

Eingegangen: 6. Oktober 1958

Die Wärmebildung der Niere kann nur durch die mit dem Nierenvenenblut die Niere verlassende Wärmemenge gemessen werden. In diesem Betrag ist die Wärme, die über Harn, Lymphe oder die Nierenoberfläche abfließt, nicht enthalten. Harn- und Lymphfluß sind im Verhältnis zur Durchblutung so gering, daß der Wärmeabtransport auf diesem Wege klein ist. Die Oberfläche einer Hundeniere ist jedoch im Durchschnitt 60 cm². Man kann demnach erwarten, daß über diese Fläche verhältnismäßig viel Wärme abfließt, zumal die Wärmebildung in der Niere pro Gramm von allen Organen am höchsten ist, die Niere also wärmer ist als ihre direkte Umgebung. Daher war es notwendig, den Betrag des Wärmeverlustes über die Nierenoberfläche kennenzulernen, um zu wissen, um wieviel die gemessene Wärmebildung niedriger ist als die tatsächliche.

1. Angenähert kann man den Wärmeübergang über die Oberfläche aus der Formel errechnen:

$$Q_M = \lambda \cdot F \cdot (\vartheta_O - \vartheta_U).$$

Die Wärmeleitfähigkeit λ für Nierengewebe ist nicht bekannt. Wir haben dafür diejenige anderer Gewebe eingesetzt: 0,001 (Aschoff u. Kaempffer). F als Oberfläche ist 60 cm². Die Temperaturdifferenz der äußersten Nierenschicht gegen die Umgebung ($\vartheta_O - \vartheta_U$) ist uns aus unseren Untersuchungen über die Temperaturverteilung in der Niere bekannt (Janssen und Grupp Abb. 6). Sie ist im Durchschnitt 0,06° C und reicht von 0,03 bis 0,12° C.

Diese Werte in die Formel eingesetzt ergeben pro Minute: 0,11—0,43 cal/min; im Mittel 0,22 cal/min.

Die Voraussetzung, daß das Temperaturgefälle Nierenoberfläche zur Umgebung hin 0,12° C beträgt, ist nur ganz selten gegeben, weil dann im wärmsten Teil der Nierenrinde eine Temperaturdifferenz von über 0,3° C gegen die Umgebung vorliegen muß. Gewöhnlich ist diese Temperaturdifferenz jedoch nur 0,15—0,2° C in der Nierenrinde.

* Ausgeführt mit Unterstützung der Wissenschaftlichen Gesellschaft Freiburg/Br.

2. Den Wärmeverlust kann man in vivo direkt messen, wenn man nach Töten des Versuchstieres die Änderung des Wärmeinhalts der Niere mißt. Voraussetzung dafür ist, daß die Wärmebildung aufgehört hat. Die Speicherwärme der Niere kann aus:

$$[g_R \cdot c_R \cdot (\vartheta_R - \vartheta_U)] + [g_M \cdot c_M \cdot (\vartheta_M - \vartheta_U)]$$

berechnet werden. Index *R* = Nierenrinde; *M* = Nierenmark; *U* = Umgebung; *c* = Spezifische Wärme cal/g · Grad; *g* = Gewicht; $\vartheta_x - \vartheta_y$ = Temperaturdifferenz °C, gemessen mit Kupfer-Konstantan-Thermoelementen. Beim Hund ist die spezifische Wärme der Nierenrinde 0,829 und des Nierenmarks 0,859 (*Grupp und Stach*); das Gewichtsverhältnis von Rinde und Mark ist wie etwa 2 : 1 (*von Kügelgen*).

Wenn die Zirkulation an der Niere bei Versuchsende steht, steigt zunächst die Temperatur in der Niere steil an, weil die Wärmebildung für kurze Zeit noch weitergeht, die Niere aber nicht mehr durch den Blutstrom gekühlt wird. Wir haben daher abgewartet, bis die Nierenrinde wieder etwa die Temperaturdifferenz aufwies, die sie auch bei erhaltener Zirkulation hat: 0,15—0,2° C. Der Wärmeinhalt ändert sich unter diesen Bedingungen bei 7 Hunden um: 0,39; 0,39; 0,38; 0,36; 0,25; 0,24; 0,23 cal/min, das sind im Durchschnitt 0,32 cal/min.

3. Die Verhältnisse in vivo kann man nachahmen, wenn man eine Hundeniere, die aus dem Organismus entfernt ist, aufwärmt und in ein Devar-Gefäß in wäßrige Umgebung von konstanter Temperatur bringt. Die Niere wurde um 1° C höher aufgewärmt als die Temperatur im Devar-Gefäß. Die Bezugslötstellen der Thermoelemente in Nierenrinde und Nierenmark zur Messung der Speicherwärme befanden sich im Devar-Gefäß, damit die Temperaturzunahme der Badeflüssigkeit durch die erwärmte Niere kompensiert werden konnte. Mit dieser Methode fanden wir die höchsten Werte des Wärmeverlustes über die Oberfläche, nämlich in 4 Versuchen

0,43; 0,41; 0,35; 0,31 cal/min.

Zusammenfassung

Der Wärmeverlust über die Oberfläche der Hundeniere in vivo beträgt bei erhaltener Zirkulation durchschnittlich 0,22 cal/min (Bereich 0,11—0,43 cal/min). Nach Aufhören von Zirkulation und Wärmebildung fließen durchschnittlich 0,32 cal/min (Bereich 0,23—0,39 cal/min) über die Oberfläche ab. Bei Versuchen im Devar-Gefäß sind es 0,37 cal/min. Die Wärmebildung einer Durchschnittsniere von 40 g Gewicht und 60 cm² Oberfläche kann mit etwa 8 cal/min angenommen werden. Der Wärmeabgang über die Oberfläche, der ja in der Messung der Wärmebildung nicht erfaßt wird, würde also 2—4 % betragen. In Extremsituationen, z. B. Wärmestau in der Niere, könnte die gemessene Wärmebildung um 6 % niedriger sein als die wirkliche.

Summary

The loss of heat on the surface of the kidney of the dog during the circulation of the blood in-vivo amounts in average 0.22 cal./min. (.11—.43 cal./min.). When the blood flow and the heat-production ceased, in average 0.32 cal./min. (.23—.39 cal./min.) are given off via the surface of the kidney. When

the experiments are performed in DEVAR-vessels 0.32 cal./min. are obtained. It is calculated that the heat-production by the kidney with an average-weight of 40 gms and an average-surface of 60 cm² amounts 8 cal./min. The loss of heat via the surface of the kidneys which was not considered in the measurement of the heat-production would amount 2—4 per cent. In extreme cases, e. g. during heat-accumulation in the kidney, the heat-production measured would be 6 per cent lower than the actual heat-production.

Résumé

La perte de chaleur sur la surface des reins de chien in vivo, s'élève, quand la circulation est maintenue, en moyenne à 0,22 cal/min (portée 0,11—0,43 cal/min). Lorsque la circulation et la production de chaleur ont cessé, la surface perd en moyenne 0,32 cal/min (portée 0,23—0,39 cal/min). Au cours d'essai dans le vase de Devar, la perte est de 0,37 cal/min. La production de chaleur d'un rein moyen de 40 g et de 60 cm² de surface peut être évaluée à environ 8 cal/min. Ainsi la perte de chaleur à la surface qui n'est pas comprise dans la mesure de la production de chaleur, s'élèverait ainsi à 2 à 4 %. Dans les situations extrêmes, p. ex. lors de l'accumulation de chaleur dans les reins, la production de chaleur mesurée pourrait être de 6 % inférieure à la production de chaleur réelle.

Schrifttum

Aschoff, J. u. F. Kaempffer, *Pflügers Arch.* **249** (1948): 112 — Grupp, G. u. H. Stach, *Zschr. Biol.*, im Druck — Janssen, S. u. Gr. Grupp, *Arch. exper. Path. Pharmac.* **230** (1957): 245 — Kügelgen, A. von, *Zwängl. Abh. a. d. Gebiet der norm. u. path. Anat.* Stuttgart 1958

Schriftleitung: Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 084.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 55 4084, von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstraße 12, Ruf 55 34 87, von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 55 1034.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

Bezugspreis: Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50 und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—. Einbanddecken DM 3.— je Band.

Anzeigen: Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 15, Pettenkoferstraße 18, erbeten.

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, Band, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfasseramen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite. Mit der Übersendung der Niederschrift räumt der Einsender dem Verlag für die Dauer des urheberrechtlichen Schutzes das Recht ein, die photomechanische Vervielfältigung seines Beitrages durch gewerbliche Unternehmen zum innerbetrieblichen Gebrauch zu genehmigen.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind scharfe photographische Abzüge oder unmittelbar wiedergabefähige Zeichnungen erwünscht, bei denen im Hinblick auf die starke Verkleinerung auf besonders saubere und große Beschriftung zu achten ist. Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden.

Unkosten-Entschädigung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten gemeinsam 50 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren 50 Sonderdrucken möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Einbanddecken

für Band 110 und die früheren Bände 103 ff. sind lieferbar.

Preis je Decke DM 3.—

Urban & Schwarzenberg · München und Berlin

Deutscher Ärztekalender 1959

Taschenbuch für die tägliche Praxis. 33. Jahrgang. Bearbeitet von Dr. K. Hoffmann, Bad Godesberg. Mit XX und 650 Seiten Text und 115 Seiten Kalendarium und Notizblättern. Dünn-
druckpapier. 16°. 1958. Flexibler, lederartiger Kunststoffein-
band DM 7.50.

Es ist erstaunlich, wieviel Wissenswertes auf etwas mehr als 600 Seiten präzise und übersichtlich in dem Deutschen Ärztekalender zusammengestellt und in einer so zweckmäßigen Form gebracht wird, daß das Buch im Handlexikonformat mit einem Gewicht von 350 g weder in der Aktentasche aufrägt noch den Schreibtisch belastet, im Gegenteil andere Bücher überflüssig macht und somit Platz und Zeit spart.



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN